



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



IDENTIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO
GENE FTO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE SÃO
LUÍS - MA

Iagho José Lima Diniz

São Luís
2022

IAGHO JOSÉ LIMA DINIZ

**IDENTIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO
GENE FTO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE SÃO
LUÍS - MA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de concentração: Alterações Endócrinas

Orientadora:
Prof.^a Dr.^a Flávia Castello Branco Vidal

Co-orientadora:
Prof.^a Dr.^a Sally Cristina Moutinho Monteiro

Coordenador:
Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade

**São Luís
2022**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Diniz, Iagho José Lima.

IDENTIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO GENE FTO EM
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL
PRIVADO DE SÃO LUÍS - MA / Iagho José Lima Diniz. - 2022.
84 f.

Coorientador(a): Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Orientador(a): Flávia Castello Branco Vidal.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís - MA, 2022.

1. Cirurgia Bariátrica. 2. Emagrecimento. 3. FTO. 4.
Obesidade. 5. Polimorfismo. I. Monteiro, Sally Cristina
Moutinho. II. Vidal, Flávia Castello Branco. III. Título.

IAGHO JOSÉ LIMA DINIZ

**IDENTIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO
GENE FTO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA
BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE SÃO
LUÍS - MA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde do Adulto da
Universidade Federal do Maranhão, para
a obtenção do Título de Mestre em Saúde
do Adulto.

**A Banca Examinadora da Defesa da Dissertação de Mestrado apresentada
em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: 06/05/2022.**

Prof.^a Dr.^a Flávia Castello Branco Vidal (Orientadora)
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Ozimo Pereira Gama Filho (1º examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dr.^a Fernanda Ferreira Lopes (2º examinador)
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade (3º examinador)
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Plínio da Cunha Leal (Suplente)
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Universidade Federal do Maranhão

Dedico esse trabalho à minha avó,
Raimunda Lima Diniz (*in memoriam*), por
toda sabedoria, zelo, amor e dedicação
que teve com seus filhos e netos.

"A ignorância gera mais confiança do que o conhecimento: são os que sabem pouco, e não aqueles que sabem muito, que afirmam de uma forma tão categórica que este ou aquele problema nunca será resolvido pela ciência."

(Charles Darwin)

AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe, que sempre me incentivou e inspirou a ser alguém melhor.

À minha irmã, Isadora, por sempre me mostrar o lado doce de ser criança, por vibrar por minhas conquistas.

À minha tia e mãe Dilena, por desde cedo me mostrar que a educação é uma ferramenta para grandes mudanças.

À minha orientadora e eterna professora, Flávia Castello Branco Vidal, pelo apoio e ensinamentos repassados durante toda a minha trajetória acadêmica. Obrigado por acreditar em mim.

À minha co-orientadora, Sally Cristina Moutinho Monteiro, por todo o ensinamento.

Aos meus amigos, por todo apoio, carinho e momentos felizes que me proporcionam. Amo cada um de vocês.

Ao Kelvin, pelo companheirismo, amor e dedicação. Por sempre me apoiar e acreditar em mim.

Ao meu gato, Gato Phillip Choripan, por tornar meus dias menos pesados e felizes. Por demonstrar amor de todas as formas.

Ao Banco de Tumores e DNA do Maranhão, por me acolher.

À cada ser de luz, que através de orações, carinho e proteção me guiaram até aqui.

À toda a minha família, por me acolher sempre que preciso.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto, da Universidade Federal do Maranhão, por me proporcionar obter esse título.

Às instituições de fomento à pesquisa, em especial a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES. Obrigado por ainda acreditarem que a pesquisa e ciência são ferramentas essenciais para o desenvolvimento social.

SUMÁRIO

RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
2.1. A Obesidade e seus fatores de risco	18
2.2. O Gene FTO e o Polimorfismo rs9939609	22
2.3. A relação entre o Polimorfismo rs9939609 do Gene FTO e a Cirurgia Bariátrica	26
3. OBJETIVOS	32
3.1. Objetivo Geral.....	32
3.2. Objetivos Específicos	32
4. METODOLOGIA.....	33
4.1 Tipo de estudo:	33
4.2 Local do estudo e período de coleta:.....	33
4.3 População do estudo:	33
4.4 Coleta de Dados.....	33
4.5 Avaliação do Polimorfismo para o gene FTO	34
4.5.1 Extração do DNA	34
4.5.2 Genotipagem.....	34
4.6 Análise Estatística	35
4.7 Aspectos Éticos	35
5 RESULTADOS.....	36
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO.....	48
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO	61
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ...	62
APÊNDICE C – ARTIGO PRODUZIDO	64
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Genótipo polimórfico homozigoto
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AT	Genótipo polimórfico heterozigoto
CC	Circunferência de Cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DGYR	Derivação Gástrica em Y de Roux
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
FTO	Fat Mass and Obesity Associated
GV	Gastrectomia vertical
GWAS	Estudo de Associação Genômica Ampla
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
RNA	Ácido Ribonucleico
rt-PCR	Real Time – Polymerase Chain Reaction
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Simples
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TT	Genótipo selvagem

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
μl	microlitros
cm	centímetros
cm/m^2	centímetros por metro quadrado
g	gramas
Kg	quilogramas
Kg/m^2	quilogramas por metro quadrado
m^2	metro quadrado
$^{\circ}\text{C}$	graus celsios

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama esquemático do FTO e da localização cromossômica de seus genes vizinhos.....	22
Figura 2. Esquema da reação bioquímica catalisada pela proteína FTO	24
Figura 3. Mudanças anatômicas após cirurgia bariátrica.	30
Figura 4. Comparação entre AA/AT e TT quanto à diminuição do índice de massa corporal.....	39
Figura 5. Comparação do índice de massa corpórea entre ambas as modalidades cirúrgicas.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da obesidade.....	19
Tabela 2. Indicações formais para cirurgias bariátricas	27
Tabela 3. Dados sociodemográficos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.....	36
Tabela 4. Dados antropométricos pré-cirúrgicos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.	38
Tabela 5. Distribuição genotípica do gene FTO rs993609 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.....	38
Tabela 6. Distribuição alélica do gene FTO rs993609 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.	38
Tabela 7. Distribuição do Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com o polimorfismo do gene FTO.....	40
Tabela 8. Distribuição de comorbidades de acordo com polimorfismo do gene FTO.....	41

RESUMO

Segundo a OMS, a obesidade é definida como “acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde”. Nos últimos anos, pesquisas extensas mostraram a contribuição da genética para o desenvolvimento do quadro de obesidade, e até o momento, a associação mais forte em todo o genoma, relacionada à obesidade é o polimorfismo rs9939609 do gene FTO, tendo como genótipo de risco o alelo A, principalmente quando em homozigose. O trabalho teve por objetivo avaliar a relação entre o polimorfismo rs9939609 e a perda de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. O estudo, do tipo observacional, analítico e de coorte prospectivo, incluiu 44 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em um hospital da rede particular de São Luís, Maranhão. Os dados antropométricos e sociodemográficos foram coletados diretamente dos prontuários. O material genético foi extraído de amostras de saliva coletadas dos pacientes e a análise molecular avaliada por sondas TaqMan em PCR quantitativo (qPCR). Os experimentos ocorreram no Banco de Tumores e DNA do Maranhão – BTMA/UFMA. A maioria dos participantes era do sexo feminino (68,2%), cor predominante parda (63,6%), com ensino superior completo (59,1%), casado/união estável (63,6%). Em relação aos dados clínicos, a maioria dos pacientes não era diabéticos (77,3%), sem hipertensão arterial (65,9%), sem dispneia (79,5%) e com esteatose hepática (75%). O método cirúrgico mais usado foi do tipo Sleeve (54,5%). A análise genética demonstrou que 10 participantes (22%) possuíam o polimorfismo rs993609 do gene FTO em homozigose (AA), 17 (39%) heterozigotos (AT) e 17 (39%) possuíam o genótipo selvagem (TT). Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes portadores do alelo polimórfico A (AA/AT) e àqueles com alelo selvagem (TT) em relação aos dados antropométricos. Porém, a presença de diabetes mellitus foi mais prevalente de forma significativa em pacientes portadores do polimorfismo rs9939609. Em relação a redução do IMC pós cirurgia, todos os pacientes diminuíram o índice de massa corporal de forma semelhante, não havendo, portanto, influência do genótipo.

Palavras-chave: FTO; Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Emagrecimento; Polimorfismo

ABSTRACT

According to the WHO, obesity is defined as the “abnormal or excessive accumulation of fat that presents a health risk”. In recent years, extensive research has shown the contribution of genetics to the development of obesity, and to date, the strongest association in the entire genome related to obesity is the rs9939609 polymorphism of the FTO gene, with the risk genotype of allele A, especially when in homozygosity. The study aimed to evaluate the relationship between the rs9939609 polymorphism and weight loss in patients undergoing bariatric surgery. The observational, analytical and prospective cohort study included 44 patients undergoing bariatric surgery in a private hospital in São Luís, Maranhão. Anthropometric and sociodemographic data were collected directly from medical records. Genetic material was extracted from saliva samples collected from patients and molecular analysis was evaluated by TaqMan probes in quantitative PCR (qPCR). The experiments took place at the Tumor and DNA Bank of Maranhão – BTMA/UFMA. Most participants were female (68.2%), predominantly brown (63.6%), with higher education (59.1%), married/stable union (63.6%). Regarding clinical data, most patients were not diabetic (77.3%), without arterial hypertension (65.9%), dyspnea (79.5%), and hepatic steatosis (75%). The most used surgical method was the Sleeve type (54.5%). Genetic analysis showed that 10 participants (22%) had the FTO gene rs993609 polymorphism in homozygosity (AA), 17 (39%) were heterozygous (AT) and 17 (39%) had the wild type (TT) genotype. There was no statistically significant difference between patients carrying the polymorphic A allele (AA/AT) and those with the wild-type allele (TT) concerning anthropometric data. However, the presence of diabetes mellitus was significantly more prevalent in patients with the rs9939609 polymorphism. Regarding the reduction in BMI after surgery, all patients had a similar decrease in body mass index, with no genotype influence.

Keywords: FTO; Obesity; Bariatric surgery; Slimming; Polymorphism

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como “acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde” (WHO, 2015). É considerada um importante fator de risco para diversas patologias como diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose e câncer (FAROOQI; O’RAHILLY, 2007; BALASAR *et al.*, 2016; EHRLICH; FRIEDENBERG, 2016).

Existem muitas hipóteses sobre as origens da epidemia global de obesidade, sendo a predisposição genética, obesidade materna, ganho excessivo de peso durante a gestação, diabetes mellitus, uso de tabaco durante a gravidez e exposição pré-natal a obesogênicos ou desreguladores endócrinos têm sido levados em consideração (RODGERS *et al.*, 2018). Além disso, alguns autores relataram que fatores ambientais, como aumento da ingestão calórica, estilo de vida sedentário e causas psicossociais também desempenham um papel importante no desenvolvimento da obesidade (SCUTERI *et al.*, 2007; RODGERS *et al.*, 2018).

Em muitos países, as pessoas que vivem com obesidade são regularmente culpadas por sua doença. O estigma de peso reforça as suposições de que a obesidade é apenas uma responsabilidade individual. Este pode prejudicar o bem-estar físico e mental e impedir as pessoas de buscarem os cuidados médicos necessários. Embora o estigma seja diferente em diferentes partes do mundo, uma coisa é certa: ser vítima de preconceitos sistêmicos não ajuda as pessoas a adotarem estilos de vida mais saudáveis. Na verdade, pode tornar tudo mais difícil. Para ter um impacto real na obesidade, é preciso trabalhar para abordar as diversas e profundas causas da obesidade em toda a sociedade. Simplificar a doença a somente uma causa pode tornar o seu tratamento ainda mais difícil. Por isso, deve-se aumentar a sensibilização e melhorar o acesso à informação apropriada (WORLD OBESITY DAY, 2022).

Nos últimos anos, pesquisas extensas mostraram a contribuição da genética para o desenvolvimento do quadro de obesidade (BALASAR *et al.*, 2016; EHRLICH; FRIEDENBERG, 2016; KRONENBERG; PAULWEBER; LAMINA, 2016). Também foi confirmado que um número crescente de variáveis

genéticas está associado à obesidade e perda de peso (KRONENBERG; PAULWEBER; LAMINA, 2016). Por exemplo, vários genes expressos na região hipotalâmica estão envolvidos na regulação do apetite (SPELIOTES *et al.*, 2010; LOCKE *et al.*, 2015). Sabe-se que a associação mais forte em todo o genoma, relacionada à obesidade é do gene FTO (*Fat Mass and Obesity Associated*), localizado no cromossomo 16q12.2 (DINA *et al.*, 2007; EHRLICH; FRAYLING *et al.*, 2007; FRIEDENBERG, 2016).

O FTO foi um dos primeiros genes associados à obesidade identificado por meio de um estudo de associação em todo o genoma (SCUTERI *et al.*, 2007) e continua sendo o locus com maior efeito no índice de massa corporal (IMC) e risco de obesidade (LU; LOOS, 2013; KOPS *et al.*, 2018a) pois regula a homeostase do gasto calórico através de sua ação na via leptina-melanocortina no hipotálamo (ROLLS, 2007; WALLEY; ASHER; FROGUEL, 2009; BALASAR *et al.*, 2016).

O gene FTO apresenta diversos polimorfismos descritos, dentre eles, destaca-se o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs9939609 que é constantemente relacionado com a presença de obesidade, tendo como genótipo de risco o alelo A, principalmente quando em homozigose, ou seja, o alelo A possui um efeito aditivo no ganho de peso (DA SILVA *et al.*, 2013a; LOOS *et al.*, 2014; REUTER, 2019). Indivíduos com genótipo AA para um rs9939609 possuem um risco de 1,7 vezes maior de obesidade em comparação com indivíduos TT (LU; LOOS, 2013; BALASAR *et al.*, 2016).

A cirurgia bariátrica demonstra ser o tratamento mais eficaz para a obesidade, resultando em melhora significativa de múltiplas comorbidades relacionadas ao peso e na redução do risco de morte prematura. No entanto, a perda de peso após a cirurgia bariátrica varia dependendo do tipo de procedimento, idade e condições comórbidas (ALBAUGH *et al.*, 2016).

Alguns estudos investigaram o efeito do polimorfismo do gene rs9939609 FTO na perda de peso após a realização de cirurgia bariátrica em pacientes obesos (LIOU *et al.*, 2011; DE LUIS *et al.*, 2012; BALASAR *et al.*, 2016; EHRLICH; FRIEDENBERG, 2016; KOPS *et al.*, 2018). Embora parte dos estudos científicos demonstrem que os resultados de pacientes obesos possam ser influenciados pelo genótipo, outra parte demonstra a ausência de qualquer efeito do polimorfismo da FTO na perda de peso em 2 anos de

acompanhamento após cirurgia bariátrica.

Estudos relatam uma associação entre a etnia e a maior prevalência e associação do polimorfismo rs9939609 com o acúmulo de gordura. Caucasianos, homozigotos A, apresentaram maior susceptibilidade ao acúmulo excessivo de gordura corporal e de diabetes tipo II quando comparados a indivíduos não-caucasianos (DINA *et al.*, 2007; OHASHI *et al.*, 2007; BRUNNER *et al.*, 2008).

Devido às divergências na literatura, e pelo fato de que há poucos estudos acerca do tema na população brasileira, especialmente na população maranhense, o presente trabalho via avaliar a prevalência do alelo polimórfico A do gene FTO e sua relação com as medidas antropométrica e perda de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em um hospital particular de São Luís, Maranhão.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.A Obesidade e seus fatores de risco

Globalmente, o sobrepeso e a obesidade representam um grande problema de saúde pública, pois há mais pessoas com sobrepeso ou obesidade do que adultos com baixo peso. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como “acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde” (WHO, 2015). Dados de 2016 mostram que 39% dos homens e 40% das mulheres com 18 anos ou mais, representando quase 2 bilhões de adultos, estavam com sobrepeso, e 11% dos homens e 15% das mulheres, com 18 anos ou mais (mais de meio bilhão) eram obesos em todo o mundo. Tanto o sobrepeso quanto a obesidade mostraram um aumento acentuado nas últimas quatro décadas (WHO, 2020).

No Brasil, nas últimas décadas, o crescimento da prevalência de excesso de peso e obesidade tem evidenciado um quadro epidemiológico preocupante sobre o perfil das Doenças Crônicas Não -Transmissíveis (DCNT) (MALTA *et al.*, 2016).

Comparando as prevalências de excesso de peso e de obesidade ao longo das Pesquisas de Orçamentos Familiares e das Pesquisas Nacionais de Saúde (POF 2002-2003, POF 2008-2009, PNS 2013 e PNS 2019), observa-se um aumento das prevalências tanto para os homens quanto para as mulheres, no Brasil. Para os homens, a prevalência de excesso de peso aumenta de 42,4% em 2002-2003 para 57,5% em 2019 e a obesidade de 9,3% para 21,8%. No caso das mulheres, este aumento foi mais acentuado, passando de 42,1% em 2002-2003 para 62,6%, em 2019, enquanto a obesidade passa de 14,0% para 29,5 (IBGE, 2020).

Um dos principais impulsionadores da crescente epidemia de obesidade é um ambiente alimentar rico em alimentos processados que são pobres em nutrientes e com alto teor calórico, comercializados de forma agressiva, prontamente disponíveis e frequentemente mais baratos do que alternativas mais saudáveis (BLÜHER, 2019).

A obesidade é um fator de risco para vários problemas de saúde, incluindo hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, problemas respiratórios (ex. asma), doenças músculo-esqueléticas (ex. artrite) e algumas formas de câncer. Além disso, a mortalidade aumenta progressivamente quando o limite de excesso de peso é ultrapassado, e estima-se que reduza a expectativa de vida em até 20 anos (OCDE, 2020). Sabe-se ainda que o sobrepeso, e a obesidade em particular, estão associados a maiores riscos de desenvolver pneumonia grave e ir a óbito entre os pacientes com COVID-19 (PHAM *et al.*, 2019; BRANDÃO *et al.*, 2020).

Clinicamente, a obesidade é definida com base no índice de massa corporal (IMC), calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados. A OMS afirma que, para adultos, a faixa saudável de IMC está entre 18,5 e 24,9 Kg/m². O sobrepeso é definido como um índice de massa corporal de 25 a 29,9 Kg/m², e a obesidade é definida como um índice de massa corporal de 30 Kg/m² ou mais. Esses pontos de corte do IMC em adultos são os mesmos para homens e mulheres, independentemente da idade (WHO, 2015; POZZA; ISIDORI, 2018), conforme tabela 1.

Tabela 1. Classificação da obesidade (WHO, 2015)

CLASSIFICAÇÃO	IMC (Kg/m²)
<i>Baixo peso</i>	<18,5
<i>Peso normal</i>	18,5-24,9
<i>Sobrepeso</i>	25,0-29,9
<i>Obeso</i>	>30,0
<i>Classe I</i>	30,0-34,9
<i>Classe II</i>	35,0-39,9
<i>Classe III</i>	>40,0

Além disso, as pessoas obesas diferem não só no que diz respeito ao excesso de peso, mas também na forma como o tecido adiposo é distribuído nas diferentes regiões corporais. A obesidade androide, é predominante no sexo masculino, e é conhecida como obesidade alta, central ou visceral e se assemelha à figura de uma maçã. Já a do tipo ginóide ocorre

predominantemente no sexo feminino, é chamada de obesidade baixa, periférica ou glúteo-femoral e se associa à figura de uma pêra (DE LORENZO *et al.*, 2016).

De fato, a obesidade abdominal central ou visceral está associada a perfis metabólicos e fatores de risco cardiovasculares substancialmente diferentes da obesidade glúteo-femoral. A gordura abdominal é clinicamente definida como uma CC de 102 cm ou mais em homens e 88 cm ou mais em mulheres, alguns estudos populacionais mostraram que pessoas com circunferência de cintura (CC) maior têm saúde prejudicada e risco cardiovascular aumentado em comparação com aquelas com CC normal nas categorias de IMC saudável, com sobrepeso e obesidade de classe I. (SHARMA; KUSHNER, 2009; POZZA; ISIDORI, 2018).

A etiologia da obesidade é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre genética, hormônios e meio ambiente (KAILA; RAMAN, 2008). Embora o papel dos fatores ambientais, como a redução da atividade física e o aumento da ingestão de alimentos, seja amplamente reconhecido, a importância dos fatores biológicos que influenciam a variação individual do peso é menos reconhecida (FAROOQI, 2015).

O peso corporal é regulado por um sistema multifacetado, incluindo fatores periféricos, como por exemplo, a grelina, que é o único hormônio orexígeno de ação periférica conhecido e é responsável por estimular o apetite (TSCHÖP *et al.*, 2001; POZZA; ISIDORI, 2018) e fatores centrais como a leptina, que é um mediador central da inflamação na obesidade (SCHELBERT, 2009). Ela atua como um sinal dominante de longo prazo, responsável por informar o cérebro sobre as reservas de energia adiposa. No jejum, os níveis de leptina caem agudamente, o que desencadeia uma série de mudanças na ingestão e gasto de energia, e função neuroendócrina para restaurar a homeostase energética (AHIMA *et al.*, 1996). Além do tecido adiposo, a leptina também é produzida em pequenas quantidades no estômago, epitélio das glândulas mamárias, placenta e coração.

A leptina se liga a receptores específicos nos neurônios moduladores do apetite e no núcleo arqueado do hipotálamo, fornecendo informações sobre o estado dos estoques de energia do corpo e inibindo o apetite. Camundongos com deficiência de leptina e sem receptores de leptina demonstraram ser

hiperfágicos e obesos. A verdadeira deficiência de leptina em humanos é rara; no entanto, humanos obesos são, frequentemente, resistentes à leptina (MYERS; COWLEY; MÜNZBERG, 2008; POZZA; ISIDORI, 2018).

Evidências científicas sugerem que os fatores genéticos influenciam o peso de uma pessoa em um determinado ambiente e que essas influências genéticas são mais potentes nos extremos da distribuição do índice de massa corporal (IMC). A descoberta de fatores genéticos que podem levar à obesidade severa, mudou o entendimento atual de como o peso corporal é regulado por circuitos cerebrais que regulam o apetite e o gasto de energia (FAROOQI, 2015).

O papel dos fatores genéticos e ambientais (particularmente da atividade física e da dieta) foi abordado em vários estudos genéticos e epidemiológicos (MATSUDO; MATSUDO, 2006; NETO; LARINI, 2008; JAKICIC; DAVIS, 2011; TEKIN; MCCLELLAN; MINYARD, 2018; BERNHARDSEN *et al.*, 2019; ROBINSON *et al.*, 2021). Embora os estudos que visam as interações gene - ambiente tenham surgido rapidamente na última década, os resultados ainda são bastante inconclusivos (ROHDE *et al.*, 2019).

Embora o gene candidato e as abordagens de ligação de todo o genoma não tenham sido bem-sucedidos na identificação de contribuintes genéticos relevantes para a obesidade, o advento do Estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS) levou à descoberta de novos fatores genéticos associados à obesidade, como por exemplo, o gene FTO (FRAYLING *et al.*, 2007b; KAUR *et al.*, 2017; ROHDE *et al.*, 2019).

Muitos genes, incluindo MC4R, BDNF, FTO e PCKS1, foram relatados como associados à obesidade (PIGEYRE *et al.*, 2016). Dentre esses genes, o gene que codifica a proteína associada à massa de gordura (FTO) é considerado o mais forte (PIGEYRE *et al.*, 2016; LAN *et al.*, 2020). O gene FTO desempenha um papel importante na regulação do circuito neuronal que afeta os comportamentos alimentares, o apetite e a homeostase energética (FANG *et al.*, 2010).

2.2. O Gene FTO e o Polimorfismo rs9939609

Em 1999, o FTO foi clonado pela primeira vez por análise de captura de exon em camundongos com mutação de dedos fundidos (Ft) (VAN DER HOEVEN *et al.*, 1994). Após sua clonagem, percebeu-se o seu grande tamanho (502 aminoácidos) e desta forma, foi apelidado de *Fatso* (gordinho em inglês) e a sigla modificada para FTO (PETERS; AUSMEIER; RÜTHER, 1999). Somente com a descoberta da relação deste gene com o acúmulo de gordura corporal é que o nome foi modificado para *fat mass and obesity associated*, porém mantendo a sigla FTO (FREDRIKSSON *et al.*, 2008).

O gene está localizado no cromossomo 16q12.2, com um comprimento total de 410,50 kb, possui 9 exons e 8 introns, num total de 2348 SNPs descritas. A SNP rs9939609 encontra-se no íntron 1 (Figura 1).

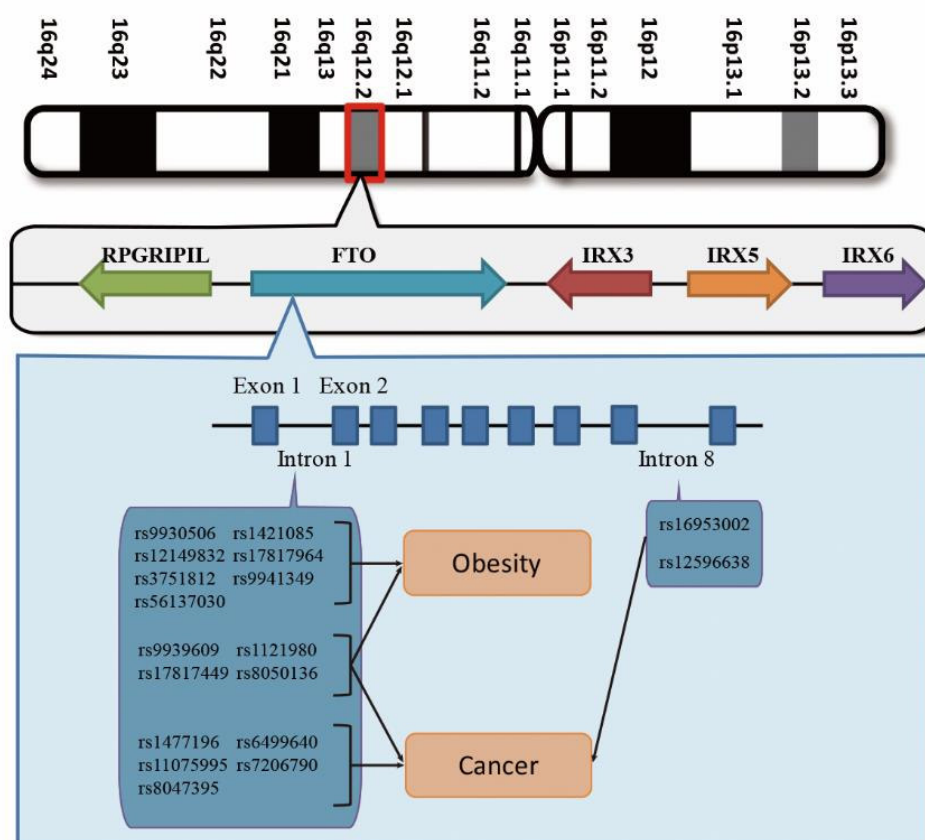


Figura 1. Diagrama esquemático do FTO e da localização cromossômica de seus genes vizinhos (FRAYLING *et al.*, 2007b).

O FTO é amplamente expresso nos tecidos adiposos, fígado, nos músculos esqueléticos dos tecidos humanos e maior expressão no hipotálamo na região que controla o equilíbrio energético, nomeadamente o núcleo arqueado, o que indica que pode desempenhar um papel crítico na regulação do apetite e do metabolismo energético (FRAYLING et al., 2007).

Em 2007, o estudo GWAS identificou o FTO como um gene de sensibilidade à obesidade, e vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) na região do íntron 1 estavam fortemente associados ao IMC, taxa de gordura corporal, circunferência da cintura, circunferência do quadril e ingestão de calorias (DINA, 2007; FRAYLING et al., 2007; KARTHIK et al., 2014).

O alelo de risco “A” do SNP rs9939609 é um dos mais frequentes marcadores gênicos investigados em relação ao excesso de peso em muitas populações, ao qual se confere um risco aumentado a cada cópia adicionada de seu alelo de risco. A cada cópia do alelo de risco “A”, associa-se um aumento de 0,4 kg/m² ao IMC (MOUSTAFA; FROGUEL, 2014; EMOND *et al.*, 2017; GOUTZELAS *et al.*, 2017).

Os mecanismos pelo qual os polimorfismos do gene FTO interferem na predisposição à obesidade ainda não são totalmente esclarecidos, no entanto, este gene codifica um fator de transcrição expresso em regiões cerebrais importantes na regulação da massa corpórea e composição corporal, e vem demonstrando amplo espectro de respostas comportamentais alteradas em portadores de alelo de risco, associados à obesidade (KÜHN *et al.*, 2016; RIVAS *et al.*, 2018; CUNHA *et al.*, 2021).

A proteína codificada pelo gene FTO apresenta atividade de desmetilação de ácido nucleico dependente da 2-oxoglutarato, cujo principal substrato é N6-metiladenina, e está envolvida no reparo de DNA e RNA. O FTO é capaz de catalisar a desmetilação do 3-metiluracil e da N6-metiladenina na presença de ferro (Fe) e 2-oxoglutarato (2-OG), com produção concomitante de succinato, formaldeído e dióxido de carbono e formar uracil e adenina, respectivamente. 3-metiluracil é amplamente encontrado no RNA ribossômico, enquanto N6-metiladenina é encontrada no RNA mensageiro (GULATI; YEO, 2013) (Figura 2). Ele desmetila a N6-metiladenosina do mRNA da grelina, que influencia os níveis de grelina total e acil-grelina e, subsequentemente, aumenta a ingestão de alimentos (KARRA *et al.*, 2013). Além disso, o FTO

hepático medeia o metabolismo da glicose e dos lipídios por meio das vias de sinalização hepática. No entanto, o mecanismo detalhado ainda não está claro (MIZUNO, 2018; ZHAO *et al.*, 2019).

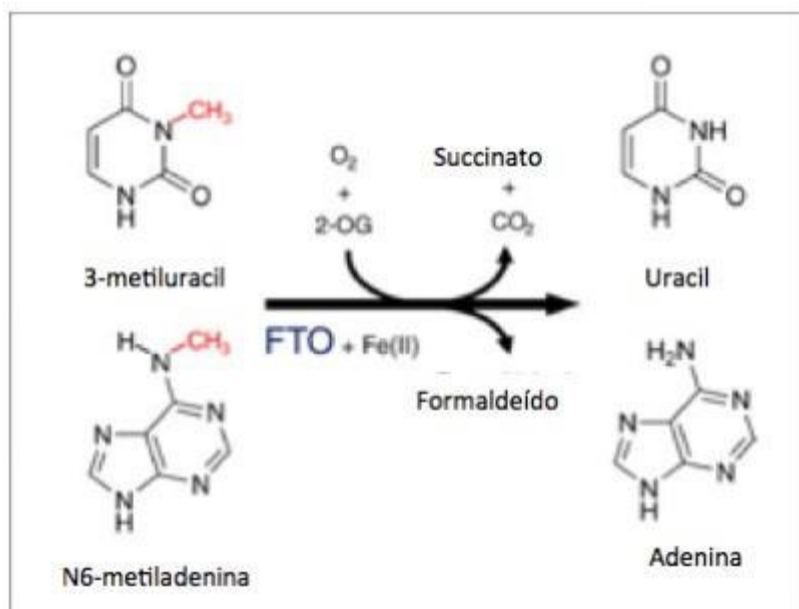


Figura 2. Esquema da reação bioquímica catalisada pela proteína FTO (GULATI; YEO, 2013)

A conexão entre os SNPs do FTO e o IMC foi encontrada pela primeira vez em pessoas com diabetes na Europa. Os SNPs FTO clássicos relacionados ao IMC foram rs9939609 (T/A) e, em comparação com aqueles que não carregavam o alelo de risco, 16% dos adultos que carregavam o alelo de risco homozigoto ganharam quase 3 kg de peso e o risco de obesidade aumentou em 1,67 vezes (FRAYLING *et al.*, 2007b; ZHAO *et al.*, 2019). Estudos seriados de GWAS sobre características relacionadas à obesidade em descendentes de europeus confirmaram o importante papel do locus FTO, e muitos outros SNPs de FTO na região do íntron 1 foram relatados, como rs9930506, rs1421085, rs8050136, rs1121980 e assim por diante (FRAYLING *et al.*, 2007b; HAUPT *et al.*, 2008; FANG *et al.*, 2010; KARTHIK *et al.*, 2014; LAN *et al.*, 2020).

Outra meta-análise em grande escala visando a análise GWAS das populações do Leste Asiático descobriu que o SNP do FTO rs17817449 têm a correlação mais significativa com o IMC em pessoas de ascendência chinesa (WEN *et al.*, 2012). Nos últimos anos, estudos globais associaram a variante

rs9939609 a maiores riscos de obesidade em outras populações (incluindo brasileiros, adolescente chineses e adultos em Shiraz, Irã) (DA FONSECA *et al.*, 2019; MEHRDAD *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2020). Também está associado ao aumento do IMC e da circunferência da cintura (em jovens brasileiros) (REUTER *et al.*, 2016b), distribuição do tecido adiposo (em italianos) e aumento da suscetibilidade à síndrome metabólica (em populações chinesas) (MERRA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Os resultados são inconsistentes para africanos e afro-americanos (LOOS *et al.*, 2014).

Em termos dos mecanismos potenciais entre as mutações no FTO e o aumento do risco de obesidade, estudos comprovam o papel do FTO na influência da ingestão alimentar (KÜHN *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2016; ALMEIDA *et al.*, 2018; RIVAS *et al.*, 2018; REUTER, 2019).

Pessoas com alelos de risco “A” possuem uma tendência maior a ingerir alimentos com grande quantidade de calorias, como gordura ou proteínas, e apresentaram sensação de saciedade reduzida, resultando em um consumo maior de alimentos, e muitos até perdem o controle ao comer (CECIL *et al.*, 2008; SONESTEDT *et al.*, 2009; TANOFKY-KRAFF *et al.*, 2009; RIZZO *et al.*, 2010; LAN *et al.*, 2020).

Uma meta-análise em grande escala mostrou que o alelo de risco “A” quando homozigoto foi associado a um risco 27% menor de obesidade em adultos fisicamente ativos (KILPELÄINEN *et al.*, 2011; LAN *et al.*, 2020). Ou seja, além do componente genético, mais fatores afetam o desenvolvimento da obesidade, dentre eles a atividade física (AISBITT, 2007).

O efeito do genótipo de risco à obesidade atinge sua maior influência em adultos jovens, com redução ao longo da idade adulta. Até o momento não foi observado associação do gene FTO com o peso ao nascer (LOOS; YEO, 2013; HESS; BRÜNING, 2014).

No Brasil, alguns estudos foram realizados buscando compreender a influência do polimorfismo rs9939609 em marcadores antropométricos e de composição corporal em crianças e adolescentes (DA SILVA *et al.*, 2013b; LOURENÇO *et al.*, 2014; MORAES *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2016; REUTER *et al.*, 2016^a; RODRIGUES, 2020). Embora a maioria indique associação entre o alelo de risco e o excesso de peso, estes não são concordantes.

2.3. A relação entre o Polimorfismo rs9939609 do Gene FTO e a Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica é um dos tratamentos para a obesidade e engloba vários procedimentos cirúrgicos cuja finalidade é a redução do peso em indivíduos obesos (DÂMASO; TOCK, 2005). A era inicial da cirurgia bariátrica começou com a observação de que um intestino delgado cirurgicamente encurtado e uma má absorção secundária, resultavam em perda de peso sustentada. Pesquisadores também observaram que os pacientes que perderam uma parte do intestino delgado por várias razões, também perderam peso, apesar do aumento da ingestão calórica. Essas observações cultivaram o início da cirurgia bariátrica como a conhecemos hoje (MOSHIRI *et al.*, 2013).

O procedimento cirúrgico como tratamento da obesidade apesar de se mostrar uma técnica eficiente, não é a primeira escolha, mas deve ser considerada em pacientes que não tiveram bons resultados com o tratamento clínico, que inclui mudanças na alimentação, prática de atividade física e até uso de medicamentos (REPETTO; RIZZOLLI; BONATTO, 2003).

No Brasil, o SUS incluiu em 1999 a gastroplastia entre os procedimentos cobertos e estabeleceu os seguintes critérios para sua indicação: portadores de obesidade de grandes proporções (IMC maior ou igual a 40 kg/m²), de duração superior a dois anos, e resistente aos tratamentos conservadores (dietas, medicamentos, exercícios e fisioterapia); obesos com IMC superior a 35 kg/m², portadores de doenças associadas (diabetes, hipertensão arterial, apnéia do sono, artropatias e hérnia de disco) e que tenham sua situação clínica agravada pela obesidade (Ministério da Saúde – Portaria nº 196 de 29 de fevereiro de 2000).

As indicações formais para operações bariátricas no Brasil são: idade de 18 a 65 anos, IMC maior que 40 kg/m² ou 35 kg/m² com uma ou mais comorbidades graves relacionadas com a obesidade, e documentação de que os pacientes não conseguiram perder peso ou manter a perda de peso, apesar de cuidados médicos apropriados realizados regularmente há pelo menos dois anos (dietoterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física) (ABESO, 2016) (Tabela 2).

Tabela 2. Indicações formais para cirurgias bariátricas

CRITÉRIOS ESTABELECIDOS PARA CIRURGIA BARIÁTRICA	
ABESO, 2016	Idade de 18 a 65 anos, IMC maior a 40 kg/m ² ou 35 kg/m ² com uma ou mais comorbidades graves relacionadas com a obesidade (nas quais a perda de peso induzida em que cirurgicamente é capaz de melhorar a condição) e documentação de que os pacientes não conseguiram perder peso ou manter a perda de peso apesar de cuidados médicos apropriados realizados regularmente há pelo menos dois anos (dietoterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física).
	Com mais de 65 anos, uma avaliação específica, considerando o risco cirúrgico e anestésico, a presença de comorbidades a expectativa de vida, os benefícios da perda de peso e as limitações da idade, como por exemplo, dismotilidade esofágica, sarcopenia, risco de queda, e osteoporose.
	Adolescentes com 16 anos completos e menores de 18 anos poderão ser operados, respeitadas as condições acima, além das exigências legais, de ter a concordância dos pais ou responsáveis legais, a presença de pediatra na equipe multiprofissional, a consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos e outras precauções especiais, com o risco-benefício devendo ser muito bem analisado.
RESOLUÇÃO 2.131/2015 DO CFM	Pacientes com IMC maior que 35kg/m ² e portadores de comorbidezes (doenças agravadas pela obesidade e que melhoram quando a mesma é tratada de forma eficaz) que até ameacem a vida como: diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio (IM) angina, insuficiência cardíaca congestiva(ICC), acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada e síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastresofágico, com indicação cirúrgica, colecistopatia

	calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço da mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática, estigmatização social e depressão.
RESOLUÇÃO 2.172/2017 DO CFM	A indicação cirúrgica do paciente deve ser feita obrigatoriamente por 2 médicos especialistas em endocrinologia, mediante parecer fundamentado atestando a refratariedade ao tratamento clínico otimizado com uso de antidiabéticos orais e/ou injetáveis e com mudanças no estilo de vida.
	Pacientes com IMC entre 30 kg/m ² e 34,9 kg/m ² .
	Idade mínima de 30 anos e máxima de 70 anos.
	Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com menos de 10 anos de história da doença.
	Refratariedade ao tratamento clínico, caracterizada quando o paciente não obtiver controle metabólico após acompanhamento regular com endocrinologista por no mínimo dois anos, abrangendo mudanças no estilo de vida, com dieta e exercícios físicos, além do tratamento clínico com antidiabéticos orais e/ou injetáveis.
	Pacientes que não tenham contraindicações para o procedimento cirúrgico proposto.

No início de 2016, o CFM publicou a Resolução 2.131/2015 do Conselho Federal de Medicina (CFM), que lista as comorbidades relacionadas com a obesidade e que associadas ao IMC > 35 kg/m² são indicações da cirurgia. São elas: diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, síndrome da hipoventilação da obesidade, asma grave não controlada, hérnias discais, osteoartroses, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, incontinência urinária de esforço

na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática, estigmatização social e depressão

Já a resolução CFM nº 2.172/2017 reconhece a cirurgia metabólica para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, com IMC entre 30 kg/m² e 34,9 kg/m², sem resposta ao tratamento clínico convencional. A indicação cirúrgica do paciente deve ser feita obrigatoriamente por 2 médicos especialistas em endocrinologia, mediante parecer fundamentado atestando a refratariedade ao tratamento clínico otimizado com uso de antidiabéticos orais e/ou injetáveis e com mudanças no estilo de vida.

São elegíveis para a cirurgia, pacientes com IMC entre 30 kg/m² e 34,9 kg/m², com idade mínima de 30 anos e máxima de 70 anos, com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com menos de 10 anos de história da doença, com refratariedade ao tratamento clínico, caracterizada quando o paciente não obtiver controle metabólico após acompanhamento regular com endocrinologista por no mínimo dois anos, abrangendo mudanças no estilo de vida, com dieta e exercícios físicos, além do tratamento clínico com antidiabéticos orais e/ou injetáveis e pacientes que não tenham contraindicações para o procedimento cirúrgico proposto.

As contraindicações podem ser absolutas ou relativas. São elas causas endócrinas tratáveis de obesidade (por exemplo, síndrome de Cushing, mas não a obesidade hipotalâmica intratável); dependência atual de álcool ou drogas ilícitas; doenças psiquiátricas graves sem controle; risco anestésico e cirúrgico inaceitável (ABESO, 2016).

Dentre as técnicas cirúrgicas, existem àquelas que restringem a ingestão de alimentos, alteram a fome e a saciedade, e existe as que levam a má absorção ou a combinação desses mecanismos, podendo ser classificadas em restritivas ou mistas (WILSON; DATTA, 2014).

As técnicas restritivas são aquelas onde apenas o estômago é modificado com o objetivo de reduzir a capacidade gástrica e promover uma maior saciedade. Alguns exemplos são gastrectomia vertical (Sleeve), banda gástrica ajustável por vídeo e o balão intragástrico. Nas técnicas mistas, além da modificação gástrica, acontece também uma alteração intestinal provocando além da saciedade precoce, uma redução no sítio de absorção. As mais

conhecidas são a Gastroplastia Redutora com desvio intestinal em Y de Roux (By-pass), e a derivação biliopancreática (DE MATTOS ZEVE; NOVAIS; DE OLIVEIRA JÚNIOR, 2012) (Figura 3).

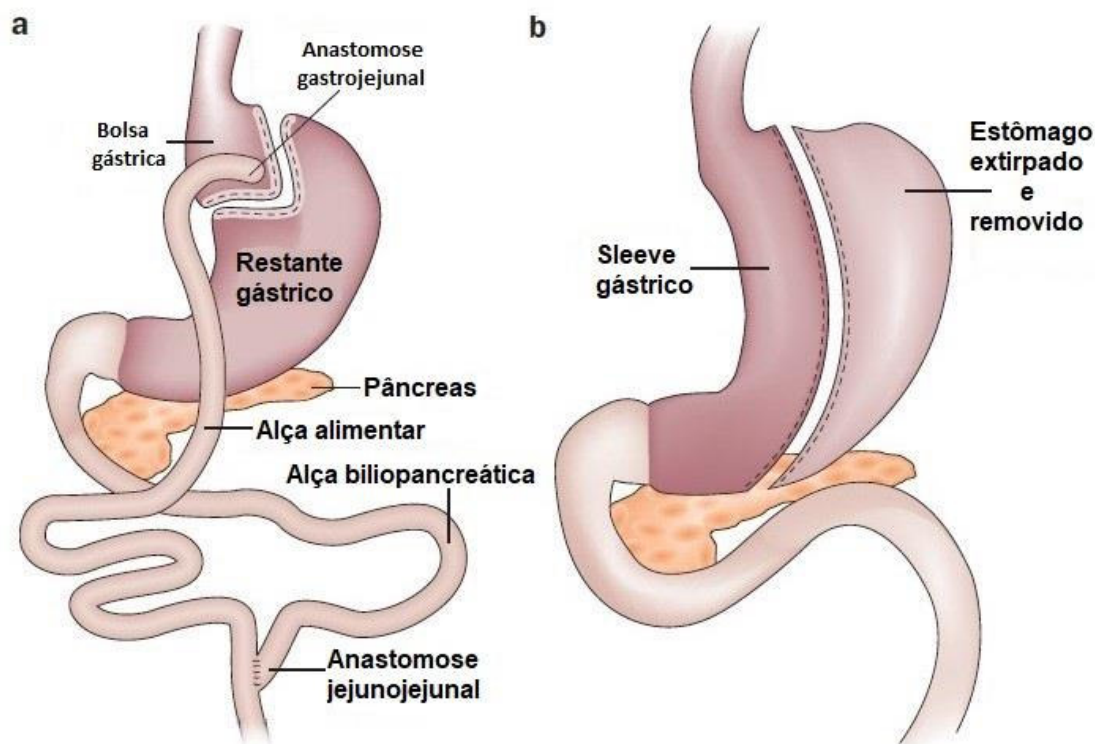


Figura 3. Mudanças anatômicas após cirurgia bariátrica. a) By-pass gástrico em Y de Roux; b) gastrectomia vertical (Sleeve). Adaptado de MIRAS, 2013.

Especula-se que o polimorfismo rs9939609 do gene FTO poderia influenciar a resposta às terapias cirúrgicas, dietéticas e físicas. Desta forma, pesquisadores vem investigando o efeito do polimorfismo do gene rs9939609 FTO na perda de peso após a realização de cirurgia bariátrica em pacientes obesos (LIOU *et al.*, 2011; DE LUIS *et al.*, 2012; RODRIGUES *et al.*, 2015; BALAZAR *et al.*, 2016).

Os resultados variam bastante conforme os estudos. Alguns pesquisadores têm observado uma relação entre o genótipo AA e uma maior risco de recuperação de peso durante a fase de manutenção quando comparado a pacientes de genótipo TT (WOEHNING *et al.*, 2013). Rodrigues e colaboradores (2015) observaram que os genótipos portadores do alelo A foram associados a maior e mais precoce recuperação de peso após 2 anos de cirurgia bariátrica e com menor perda de peso inicial 3 meses após a cirurgia.

Outro estudo indicou que pacientes obesos com genótipo AA (modelo recessivo) tiveram redução maior no IMC do que pacientes com genótipo TT / AT após By-pass gástrico em Y de Roux minigástrico laparoscópico no sexto mês (LIOU *et al.*, 2011).

Por outro lado, alguns trabalhos concluíram que não há relação do polimorfismo rs9969309 com a eficiência de perda de peso após cirurgia bariátrica. De Luis e colaboradores (2012) observaram que o percentual de perda de peso após 9 e 12 meses foi semelhante entre os genótipos (DE LUIS *et al.*, 2012). Balazar e colaboradores (2016) fizeram a mesma constatação após 6 meses de cirurgia. Novais e colaboradores (2016) também não viram relação do polimorfismo em mulheres após 1 ano de cirurgia bariátrica.

Devido às divergências na literatura, e pelo fato de que há poucos estudos acerca do tema na população brasileira e nenhum na população maranhense envolvendo indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, o presente trabalho visa avaliar a prevalência do polimorfismo rs9969309 do gene FTO e sua relação com as medidas antropométrica e perda de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em um hospital particular de São Luís, Maranhão.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a relação entre o polimorfismo rs9939609 do gene associado à obesidade (FTO) e a perda de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

3.2. Objetivos Específicos

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos participantes;
- Determinar os parâmetros antropométricos;
- Verificar a distribuição genotípica e alélica do polimorfismo rs9939609 do gene FTO;
- Avaliar a associação entre a presença do polimorfismo rs9939609 e presença das comorbidades diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, dispnéia do sono e esteatose hepática;
- Avaliar a interação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO com a diminuição do índice de massa corporal (IMC) até 6 meses pós-cirurgia;
- Comparar os tipos de cirurgia (By-pass *versus* Sleeve) com relação a diminuição do IMC.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo:

O estudo foi do tipo observacional, analítico e de coorte prospectivo.

4.2 Local do estudo e período de coleta:

O estudo foi desenvolvido no Banco de Tumores e DNA do Maranhão, órgão vinculado ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e no Hospital São Domingos, que pertence a rede privada de hospitais no Município de São Luís – MA. Tanto os dados, quanto as amostras foram coletadas no período de fevereiro de 2020 a março de 2021.

4.3 População do estudo:

A população do estudo foi composta por 44 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica conforme critérios estabelecidos pelas diretrizes brasileiras de obesidade (ABESO, 2016), da resolução 2.131/2015 e a resolução 2.172/2017 (Tabela 2), sendo todos os participantes operados e acompanhados pelo mesmo cirurgião e equipe multiprofissional no Hospital São Domingos, pertencente a rede privada de hospitais do município de São Luís – MA.

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados conforme os guias da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade 2006).

Os procedimentos cirúrgicos bariátricos realizados no estudo foram gastrectomia vertical laparoscópica (Sleeve) e cirurgia de By-pass gástrico em Y de Roux (By-pass).

4.4 Coleta de Dados

Os dados sociodemográficos (idade, sexo, cor autodeclarada, estado civil), clínicos (histórico atual de doença, medicamentos em utilização, comorbidades) e antropométricos pré-cirúrgicos, após 1 semana, 1 mês, 3 meses e 6 meses da cirurgia bariátrica (peso, altura e circunferência de cintura) foram coletados no hospital diretamente do prontuário dos pacientes por meio de um formulário (Apêndice A).

4.5 Avaliação do Polimorfismo para o gene FTO

O DNA dos participantes foi obtido de amostras salivares coletadas em tubos Salivette® (Sarstedt, Sarstedt Inc., Nümbrecht, Alemanha) de acordo com as recomendações do fabricante e posteriormente, foram encaminhadas ao laboratório de Biologia Molecular do Banco de Tumores e DNA do Maranhão, onde foram armazenadas a 4°C em freezer específico.

4.5.1 Extração do DNA

Para extração do DNA foi utilizado o kit DNA Extract All Reagents Kit da Life Technologies® conforme protocolo do fabricante. Resumidamente, todo o conteúdo do tubo de coleta foi aliquotado e transferido para um tubo de 1,5/2,0 mL previamente identificado. A amostra foi centrifugada em velocidade máxima por 1 minuto e o sobrenadante retirado e descartado, deixando o pellet de células.

Ao pellet foi adicionado 100 µL da solução de lise que foi homogeneizada e incubada por 3 minutos em thermomixer a 95°C. Posteriormente, foi adicionado 100 µL da solução estabilizadora de DNA e homogeneizado. O armazenamento foi feito em freezer -20°C até posterior utilização.

4.5.2 Genotipagem

A amplificação do gene FTO e genotipagem do polimorfismo rs9939609 foram realizadas pela técnica de PCR em tempo real no equipamento StepOne (Life Technology, USA) utilizando-se sondas Taqman específicas para o polimorfismo rs9939609. O protocolo de análise das amostras foi realizado conforme Kim e colaboradores, (2014) no qual a reação foi composta por 10 µL de Taqman Genotyping Master Mix e 20 ng de DNA. A reação ocorreu com um ciclo de 2 minutos a 50°C, 10 minutos a 95°C segundos por 40 ciclos a 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto.

4.6 Análise Estatística

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos para as análises: o grupo AA/AT que é composto por participantes que possuem o alelo polimórfico A e o grupo TT que possuem o alelo T não polimórfico (ou selvagem). As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado e as variáveis numéricas foram submetidas ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a distribuição da amostra, dessa forma, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar a diferença entre os dois grupos. As análises foram realizadas no programa estatístico GraphPad Prism versão 9.3.1 adotando-se como significância estatística o p valor de 0,05.

4.7 Aspectos Éticos

Os participantes foram esclarecidos sobre o projeto de pesquisa e os que concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice B) conforme resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA e aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAEE) de número 25776319.9.0000.5087 (Anexo A).

5 RESULTADOS

A população foi composta por 44 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. A média de idade foi de $36 \pm 9,9$ anos. A maioria (68,2%) era pertencente ao sexo feminino, com cor predominante parda (63,6%), ensino superior completo (59,1%), casado/união estável (63,6%), submetidos ao método cirúrgico Sleeve (54,5%). Em relação aos dados clínicos, a predominância era de pacientes não diabéticos (77,3%), sem hipertensão arterial (65,9%), sem dispneia (79,5%), mas com esteatose hepática (75%) (Tabela 3).

Em relação a genotipagem, 27 pacientes possuíam genótipo AA/AT e 17 o genótipo TT. Somente a variável diabetes mellitus demonstrou significância estatística quando comparada a diferença de proporção entre os grupos ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3. Dados sociodemográficos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

	Total (44) %	AA/AT (27) %	TT (17) %
Idade (anos)	36 (29-42,75)	36 (28-42)	39 (30-48)
Mediana (IC 95%)			
Sexo			
Masculino	14 (31,8)	9 (33,3)	5 (29,4)
Feminino	30 (68,2)	18 (66,7)	12 (70,6)
Cor			
Branca	13 (29,5)	9 (33,3)	4 (23,5)
Parda	28 (63,6)	16 (59,3)	12 (70,6)
Preta	3 (6,8)	2 (7,4)	1 (5,9)
Escolaridade			
Ensino Médio Completo	13 (29,5)	7 (25,9)	6 (35,3)
Ensino Superior Completo	26 (59,1)	15 (55,6)	11 (64,7)
Ensino Superior Incompleto	5 (11,4)	5 (18,5)	0 (0)
Situação Conjugal			
Solteiro	14 (31,8)	7 (25,9)	7 (41,2)
Casado/União Estável	28 (63,6)	20 (74,1)	8 (47,1)
Separado/Divorciado	2 (4,5)	0 (0)	2 (11,8)

Cirurgia			
By-pass gástrico em Y de Roux	20 (45,5)	10 (37)	10 (58,8)
Sleeve	24 (54,5)	17 (63)	7 (41,2)
Diabetes Mellitus*			
Sim	10 (22,7)	9 (33,3)	1 (5,9)
Não	34 (77,3)	18 (66,7)	16 (94,1)
Hipertensão Arterial			
Sim	15 (34,1)	9 (33,3)	6 (35,3)
Não	29 (65,9)	18 (66,7)	11 (64,7)
Dislipidemia			
Sim	18 (40,9)	11 (40,7)	7 (41,2)
Não	26 (59,1)	16 (59,3)	10 (58,8)
Dispneia			
Sim	9 (20,5)	4 (14,8)	5 (29,4)
Não	35 (79,5)	23 (85,2)	12 (70,6)
Esteatose Hepática			
Sim	33 (75)	19 (70,4)	14 (82,4)
Não	11 (25)	8 (29,6)	3 (17,6)

Dados apresentados em formato de proporção (avaliados pelo teste do qui-quadrado) e em formato de mediana (IC95%) (avaliados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney). *p<0,05.

Quando se avaliou os dados antropométricos pré-cirúrgicos, verificou-se que não demonstraram diferença significativa ($p<0.05$) entre os grupos AA/AT e TT. O grupo AA/AT evidenciou maior valor de mediana de peso (101 kg, IC95% 89-109 kg) *versus* 92 (IC95% 86-113,5 kg) no grupo TT, ($p>0,05$). A variável altura teve maior valor de mediana no grupo AA/AT (1,64 metros, IC95% 1,58-1,70) *versus* 1,58 (IC95% 1,55-1,69 metros), ($p>0,05$). A circunferência da cintura demonstrou maior mediana no grupo AA/AT (104 cm; IC95% 101-121 cm) *versus* 102 cm (IC95% 101-113 cm), porém sem significância estatística ($p>0,05$). (Tabela 4).

Tabela 4. Dados antropométricos pré-cirúrgicos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

	Total	AA/AT	TT
Peso (kg)	98,50 (87,25-112,75)	101 (89-109)	92 (86-113,5)
Mediana (IC 95%)			
Altura	1,62 (1,56-1,69)	1,64 (1,58-1,70)	1,58 (1,55-1,69)
Mediana (IC 95%)			
Circunferência da Cintura (cm)	103,5 (102-118)	104 (101-121)	102 (101-113)
Mediana (IC 95%)			
IMC	36,43 (35,25-41,16)	36,28 (35,20-41,14)	37,11 (35,31-41,9)
Mediana (IC 95%)			

Dados apresentados em formato de mediana (IC95%) e avaliados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. *p<0,05.

No que concerne a distribuição genotípica e alélica, 22% (10) eram homozigotos para o alelo polimórfico (AA), 39% (17) heterozigotos (AT) e 39% (17) homozigotos selvagens (TT). Ainda, 42% da população apresentou o Alelo polimórfico A. Assim, a população demonstrou estar em equilíbrio de Hardy-Weinberg, pelo teste do qui-quadrado (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Distribuição genotípica do gene FTO rs993609 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

Polimorfismo rs993609	Frequências
AA	10 (22%) ^a
AT	17 (39%) ^a
TT	17 (39%) ^a

^a O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi analisado pelo teste do qui-quadrado, demonstrando um p valor de 0,46.

Tabela 6. Distribuição alélica do gene FTO rs993609 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

Polimorfismo rs993609	Frequências
Alelo A	37 (42%)
Alelo T	34 (58%)

Quanto à comparação da redução do IMC após a cirurgia entre os grupos AA/AT e TT, percebeu-se que não houve diferença estatística pelo teste de Mann-Whitney, ou seja, ambos os grupos diminuíram o índice de massa corporal de forma semelhante em todos os meses avaliados (Figura 4).

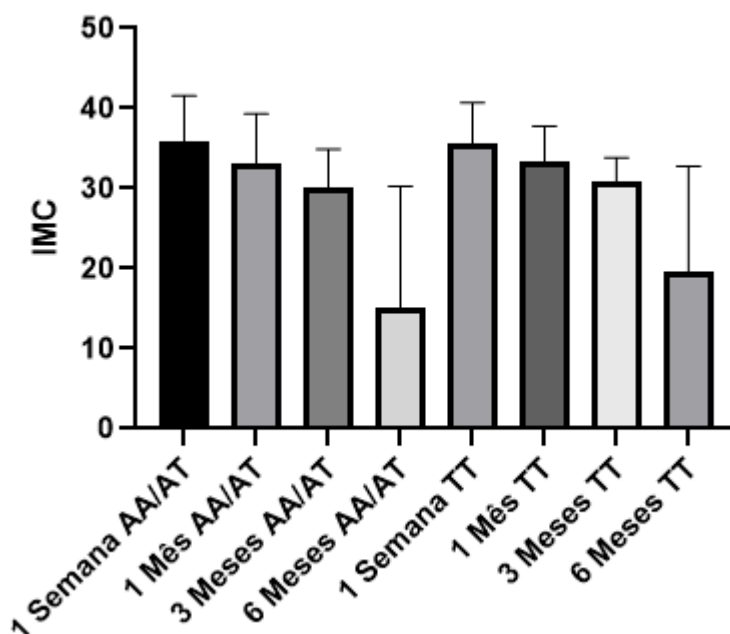


Figura 4. Comparação entre AA/AT e TT quanto à diminuição do índice de massa corporal.

Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar o IMC após a cirurgia, comparando a redução deste índice conforme a modalidade cirúrgica. Quanto às comparações foi possível verificar que não houve diferença significativa entre a redução do IMC em pacientes na 1ª. semana de pós-cirúrgico da Gastroplastia Redutora com desvio intestinal em Y de Roux (by-pass) quando comparado à 1ª. semana do método Sleeve ($p>0,05$).

Na avaliação de 1º. mês de Gastroplastia Redutora com desvio intestinal em Y de Roux (by-pass) comparado ao 1º. Mês de Sleeve houve significância estatística ($p=0,04$), onde os pacientes com o método Sleeve demonstram menor mediana de IMC ($31,18 \text{ Kg/m}^2$) em comparação ao método de by-pass ($34,56 \text{ Kg/m}^2$). Em relação ao 3º mês de cirurgia, não houve diferença entre ambos os métodos cirúrgicos ($p>0,05$). Por fim, o 6º mês após a cirurgia também não apresentou valor significativo de IMC quando comparada as duas modalidades cirúrgicas ($p>0,05$), como é possível observar na Figura 5.

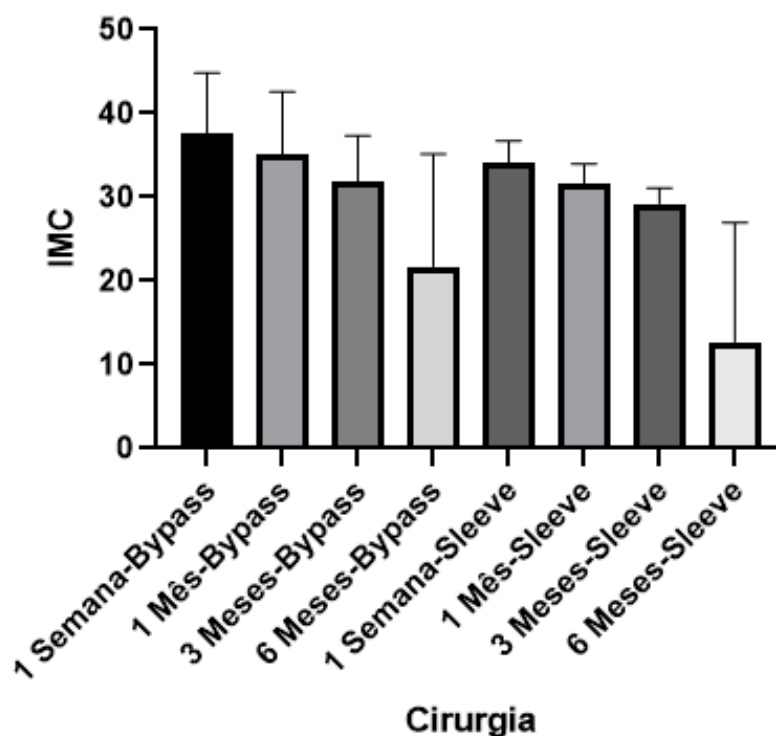


Figura 5. Comparação do índice de massa corpórea entre ambas as modalidades cirúrgicas.

Na análise do Índice de Massa Corporal (IMC), não houve associação entre o polimorfismo FTO e essa variável ($p > 0,05$). Dados apresentados na Tabela 07.

Tabela 7. Distribuição do Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com o polimorfismo do gene FTO.

	Total	TT	AA + AT	<i>p</i> valor
IMC ≤ 39	32 (72,72)	20 (74,1)	12 (70,6)	
IMC ≥ 40	12 (27,28)	7 (25,9)	5 (29,4)	0,8

Dados apresentados em formato de proporção e analisados através do teste do qui-quadrado.

Quanto a presença de comorbidades, 65,91% dos participantes possuíam ≤ 2 comorbidades, contudo, não houve significância estatística quando as mesmas foram analisadas entre os grupos ($p>0,05$). Dados apresentados na tabela 08.

Tabela 8. Distribuição de comorbidades de acordo com polimorfismo do gene FTO.

	Total	TT	AA + AT	<i>p valor</i>
≤ 2 comorbidades	29 (65,91)	19 (70,4)	10 (58,8)	
≥ 2 comorbidades	15 (34,09)	8 (29,6)	7 (41,2)	0,5

Dados apresentados em formato de proporção e analisados através do teste do qui-quadrado.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, buscou a possível influência do polimorfismo FTO no sucesso e manutenção da perda de peso após cirurgia bariátrica, trazendo dados para o debate de possíveis estratégias terapêuticas e indicação de cuidados em saúde. Assim, os participantes foram prevalentemente do sexo feminino (68,2%), com média de idade de 36 anos, corroborando com diversos outros que observaram maior prevalência de mulheres submetidas à cirurgia bariátrica (BAUER *et al.*, 2017; CASTANHA *et al.*, 2018; KOPS *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2020) e variação de idade entre 35 a 43 anos (BALASAR *et al.*, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2018; KOPS *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2020).

Essas informações podem estar associadas à ideia de que as mulheres têm um maior cuidado com a saúde, mas também suscitam discussões sobre o impacto hormonal e hábitos de vida no que tange ao ganho de peso em mulheres, uma vez que, a formação de tecido adiposo tem relação com fatores intrínsecos e extrínsecos, como o ambiente obesogênico em que se vive. Sabe-se também que ao contrário das mulheres, os homens tendem a buscar esse recurso geralmente quando ocorre o comprometimento de suas atividades cotidianas (CARVALHO *et al.*, 2013; CASTANHA *et al.*, 2018).

Também, a cor autodeclarada predominante dos participantes foi parda, reforçando os dados demográficos disponíveis no último censo do IBGE, no qual a região Nordeste possui 69,22% de população autodeclarada parda e ou negra, seguidas de 29,2% de pessoas autodeclaradas brancas (IBGE, 2020).

Além disso, estudos demonstram que a frequência do alelo A varia conforme a etnia, caucasianos ou não-caucasianos, ou ainda se os indivíduos são adultos, adolescentes ou crianças (RODRIGUES *et al.*, 2020). No presente estudo, observa-se uma distribuição alélica do polimorfismo rs9939609 de 42%, semelhante ao observado em uma população do sudeste brasileiro (46%) (RODRIGUES *et al.*, 2015). Kops e colaboradores (2018), avaliando uma população obesa do Sul do Brasil, encontraram uma frequência de 57% para o alelo polimórfico, um pouco maior do que nosso estudo.

Observou-se que 22% participantes possuíam a distribuição genotípica do polimorfismo rs993609 do gene FTO em homozigose (AA). Dados semelhantes foram observados no estudo de kops e colaboradores (2018) e

Guilherme e colaboradores (2019), onde o genótipo homozigoto (AA) foi menos prevalente quando comprado com o heterozigoto (AT) e o selvagem (TT) em pacientes que realizaram cirurgia bariátrica.

Dois outros estudos brasileiros, realizados em Minas Gerais, observaram em pacientes adultos e adolescentes obesos, uma frequência de 21,9% e 22,5%, respectivamente, de polimórficos homozigotos, muito semelhante ao aqui reportado (RODRIGUES *et al.*, 2015; PEREIRA *et al.*, 2016). Kops e colaboradores (2018), avaliando uma população obesa do Sul do Brasil, encontraram uma frequência maior, 35,1% de indivíduos AA. Rodrigues e colaboradores (2020), ao analisarem a associação do polimorfismo rs9939609 em uma população de adolescentes do estado do Maranhão, identificaram que a frequência de homozigotos AA foi de 14,55%, incidência menor que a encontrada no presente estudo. Entretanto, isso pode estar relacionado à faixa etária da população estudada e ao tamanho da amostra.

Em relação à redução dos valores do IMC após a cirurgia entre os grupos homozigoto polimórfico (AA) /heterozigoto polimórfico (AT) e selvagem (TT), não houve diferença estatística, ou seja, ambos os grupos diminuíram o índice de massa corporal de forma semelhante. Outros estudos também observaram esta falta de associação (SARZYNSKI *et al.*, 2011; RAMOS *et al.*, 2012; CHUNG; BAGHERI; D'SOUZA, 2014; VELÁZQUES-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

Por outro lado, os grupos com pelo menos um alelo polimórfico (A) evidenciaram um maior valor relacionado ao peso (101 Kg) quando comparado ao grupo com o genótipo (TT) (92 Kg), dados semelhantes foram observados no trabalho de Al-Serri e colaboradores (2018), onde a prevalência do genótipo de alto risco (AA) foi maior no grupo com sobrepeso/obesidade em relação ao grupo IMC normal. Além disso, o alelo A foi associado ao aumento do IMC quando usado como variável contínua.

Entretanto, neste estudo os indivíduos que apresentaram o maior valor de IMC pertenciam ao grupo TT, o que pode estar relacionado com o fato dos indivíduos do grupo AA/AT possuírem um valor mediano de altura acima do grupo selvagem (104 cm *versus* 102), o que influencia no valor obtido no cálculo do IMC.

Ressalta-se que os participantes do presente estudo foram selecionados em um hospital privado, onde espera-se condições socioeconômicas melhores e isso pode ser confirmado com o grau de escolaridade entre os participantes (59,1% com ensino superior completo). Araújo e colaboradores (2018) avaliaram uma população com 200 participantes de ambos os sexos, com quadro de obesidade, e que foram submetidos a cirurgia bariátrica em um hospital privado, a maior parte dos participantes do estudo possuía ensino superior completo. Estudos realizados em hospitais públicos que atendem o sistema único de saúde, observaram que a maioria dos participantes possuíam escolaridade inferior ao ensino médio (LIMA; SAMPAIO, 2007; AVELINO DA SILVA *et al.*, 2017; GRISARD, 2019).

Possivelmente, na população com menor escolaridade, o aumento do IMC pode ser consequente de um menor cuidado com a ingestão de alimentos calóricos, de uma menor condição financeira, falta de tempo para realização de atividades físicas, bem como a dificuldade para entender os parâmetros nutricionais dos alimentos e dos seus próprios dados antropométricos, causando, em longo prazo, o aumento de peso e obesidade. Também, há de se ressaltar que o acesso a alimentos ultraprocessados, nas últimas décadas, se tornou economicamente mais viável.

O método de cirurgia Sleeve foi mais prevalente. Atualmente os dois tipos de cirurgias bariátricas mais realizadas no mundo são o By-pass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical (Sleeve) (ANGRISANI *et al.*, 2018). O Sleeve é uma técnica relativamente nova, foi iniciada em 2001 nos EUA e liberada no Brasil em 2010 pelo CFM (HESS; HESS, 1998; FELBERBAUER *et al.*, 2008). Diversos estudos (LEYBA; LLOPIS; AULESTIA, 2014; PETERLI *et al.*, 2018; SALMINEN *et al.*, 2018) apontam equivalência entre as duas técnicas cirúrgicas no que diz respeito a diminuição do valor de média do IMC, dado semelhante pode ser observado no presente trabalho, onde não houve diferença estatística quando comparado a diminuição do IMC entre os dois grupos (Sleeve *versus* By-pass gástrico em Y de Roux). Alexandrou e colaboradores (2017), observaram que pacientes submetidos às técnicas de Sleeve e By-pass obtiveram uma perda de peso e consequente diminuição do IMC semelhante nos primeiros 12 meses. No entanto a diminuição do IMC após By-pass gástrico em Y de Roux foi significativamente maior que a Sleeve

nos quatro anos subsequentes. Dessa forma, o estudo aponta que os perfis de segurança das operações são semelhantes, mas que o By-pass pode ser uma técnica superior, uma vez que, os pacientes alcançaram uma perda de peso consideravelmente maior em longo prazo, quando comparados ao Sleeve.

Também, comparando o presente trabalho com os acima citados, outra diferença pode ser devido ao tempo de acompanhamento dos pacientes pós-cirurgia. Rodrigues e colaboradores (2015), em seu estudo longitudinal de 146 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica By-pass gástrico em Y de Roux, realizaram análises genotípicas do SNP rs9939609 e avaliaram seu papel no ganho de peso pós-operatório. Inicialmente, ao final de 24 meses, não houve diferença no ganho de peso entre os grupos com e sem alelos de alto risco. Entretanto, os grupos começaram a divergir, nos participantes com pelo menos um alelo de risco, no que diz respeito ao aumento o peso corporal e o IMC aos 36, 48 e 60 meses após a cirurgia, em comparação com as pessoas que possuíam o alelo TT. O presente estudo avaliou somente após 6 meses assim como Balasar e colaboradores (2016) e não foi observada diferenças no IMC e na porcentagem de perda de peso entre os grupos contendo o alelo polimórfico e o grupo do tipo selvagem.

Essa ocorrência pode estar relacionada com o fato de que os indivíduos permanecerem em constante acompanhamento da equipe multidisciplinar nos primeiros anos após a cirurgia e pode-se dizer que com o passar do tempo alguns indivíduos acabam diminuindo os cuidados com a alimentação, o que possivelmente acarretaria um aumento de peso, principalmente em indivíduos com pelo menos um alelo polimórfico A, cuja tendência a aumentar o IMC é maior que nos indivíduos com alelo selvagem. Além disso, a compulsão alimentar relacionada a ansiedade, sedentarismo e bebidas alcoólicas podem estar relacionadas ao reganho de peso. Vale salientar que o ganho de 10% até 15% do peso perdido após dois anos de cirurgia é considerado normal (SJÖSTRÖM, 2008). Inclusive, outros estudos acompanhando pacientes por menos de 24 meses também observaram ausência de associação entre a perda de peso e o polimorfismo (RAMOS *et al.*, 2012; NOVAIS *et al.*, 2016; KOPS *et al.*, 2018).

Verificou-se ainda que poucos participantes apresentaram comorbidades associadas a obesidade (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus e dispneia). Entretanto, 75% apresentavam esteatose hepática. Esta patologia faz parte de um amplo espectro de patologias hepáticas conhecidas como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) que está se tornando o tipo mais comum de doença hepática crônica (DIXON; BHATHAL; O'BRIEN, 2001; GHOLAM; KOTLER; FLANCBAUM, 2002; ALDOHEYAN et al., 2017). Com relação a esse achado, resultados semelhantes foram evidenciados por Aldoheyan e colaboradores, (2017), onde em uma população submetida a cirurgia bariátrica, aproximadamente 67% apresentaram esteatose hepática.

Possivelmente, o excesso de peso em decorrência da obesidade ocasione um depósito anormal de gordura no tecido hepático, que resulta no quadro de esteatose hepática, que pode variar em diferentes graus de acordo com a quantidade de gordura depositada. Portanto, pode ser que a busca pela cirurgia bariátrica esteja relacionada também com a melhora do quadro de esteatose e fibrose hepática, uma vez que essas patologias acarretam uma série de disfunções, como piora do quadro de dislipidemia, alteração de vários processos biotransformadores do organismo, além da diminuição ou possível perda da função hepática (RECTOR *et al.*, 2008; SATAPATI *et al.*, 2012; COTTER *et al.*, 2014; ALDOHEYAN *et al.*, 2017; THYFAULT; SCOTT RECTOR, 2020).

Apesar da alta incidência de esteatose hepática, quando se verificou a presença do polimorfismo rs993609 com esta variável e com as outras comorbidades apresentadas pelos pacientes, somente que a variável diabetes mellitus esteve presente de forma significativa em pacientes que possuíam o alelo polimórfico A ($p < 0,05$). Isso foi observado por Velázquez-Fernández e colaboradores (2017) que avaliaram 249 pacientes obesos mexicanos e constataram uma associação entre o polimorfismo rs993609 com a presença de diabetes mellitus. Frayling e colaboradores (2007), um dos primeiros trabalhos com o polimorfismo em FTO, também observaram a associação desse polimorfismo com diabetes mellitus em crianças e adultos obesos. Um estudo recente prospectivo de base populacional considerou o polimorfismo rs9939609 como um preditor de diabetes mellitus em uma população do Vietnã (BINH *et al.*, 2021).

Sabe-se que o alelo polimórfico A tem um efeito aditivo na expressão do gene FTO no hipotálamo, o que ocasiona uma desmetilação maior do mRNA de grelina que vai influenciar nos níveis totais de grelina e consequentemente aumentar a ingestão de alimentos (FRAYLING *et al.*, 2007b; KARRA *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2019). Isso pode levar ao acúmulo anormal de gordura em diferentes regiões do corpo, ocasionando um aumento do índice de massa corporal, fato este que pode estar associado ao processo de resistência a insulina que é um fator etiológico bem conhecido para o desenvolvimento de diabetes mellitus e síndrome metabólica, e que pode estar relacionado com os participantes da presente pesquisa, pois percebe-se que a maioria dos participantes com diabetes eram obesos.

A maior limitação do presente estudo é o número amostral e a restrição de se trabalhar apenas em uma unidade hospitalar e de cunho privado, o que não possibilita averiguar fatores econômicos e hábitos alimentares. Além do componente genético, outros fatores afetam o desenvolvimento da obesidade, como os hábitos alimentares, o gasto energético diário, o uso de medicamentos entre outros (RODRIGUES *et al.*, 2015).

Ressalta-se que os resultados satisfatórios de uma cirurgia bariátrica dependem de múltiplos fatores que não só o genético, mas sim de uma associação com estilo de vida, reeducação alimentar, ambiente, sexo, idade, etnia, saúde mental e prática de exercícios físicos (ADAMS *et al.*, 2013; COLEMAN *et al.*, 2014; LIVHITS *et al.*, 2012).

Uma abordagem clínica pré-cirúrgica considerando esses diversos fatores, dentre eles o perfil genômico, poderia auxiliar o médico a discernir quais indivíduos responderão melhor à cirurgia bariátrica contribuindo para a definição de uma expectativa mais realista em determinados pacientes obesos.

7 CONCLUSÃO

Com o presente estudo, foi possível observar que a população de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica era composta principalmente por indivíduos do sexo feminino, de cor parda, com ensino superior completo, não diabéticos, sem hipertensão arterial, sem dispneia e com esteatose hepática. Dentre os participantes, a minoria possuía o polimorfismo rs993609 do gene FTO em homozigose (AA), enquanto que mutado heterozigoto (AT) e o genótipo selvagem (TT) se apresentaram na mesma proporção. Em relação a redução do índice de massa corpórea pós cirurgia, ambos os grupos (Sleeve *versus* By-pass gástrico em Y de Roux) obtiveram diminuição forma semelhante, não havendo, a priori, influência do genótipo nesse quesito. O polimorfismo rs993609 esteve associado a presença de diabetes mellitus e não apresentou associação com a perda de peso em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica após 6 meses de acompanhamento.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os objetivos do presente estudo foram atingidos durante o desenvolvimento do mestrado, pretendendo-se submeter o resultado desse estudo à publicação em revista acadêmica. Entretanto faz-se necessário um acompanhamento por mais tempo com esses pacientes, para que seja possível observar se houve alguma alteração com relação a diminuição do IMC após dois anos de cirurgia e os possíveis fatores envolvidos nesse processo.

Este foi o primeiro trabalho a correlacionar a cirurgia bariátrica com o polimorfismo rs9939609 do gene FTO em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica no estado do Maranhão.

REFERÊNCIAS

ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. [S. l.: s. n.], 2016.

ADAMS, Simon T. et al. Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: what are the preoperative predictors of weight loss?. **Postgraduate medical journal**, v. 89, n. 1053, p. 411-416, 2013.

AHIMA, Rexford S *et al.* Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, [s. l.], v. 382, n. 6588, p. 250–252, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/382250a0>.

AISBITT B. Obesity – should we blame our genes? **Nutrition Bulletin** 2007;32(3):183-186.

ALBAUGH, Vance L. *et al.* Recent advances in metabolic and bariatric surgery [version 1; referees: 2 approved]. **F1000Research**, [s. l.], v. 5, n. May, 2016.

ALDOHEYAN, Tamadar *et al.* The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. **Surgical Endoscopy**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 1142–1147, 2017.

ALEXANDROU, A; DAVAKIS, S; ORFANOS, S. Laparoscopic roux-en-y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a single center experience. **Ifso, londres**, p416, [s. l.], 2017.

ALMEIDA, Sílvia M. *et al.* Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. **Endocrine**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 466–478, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1587-3>.

AL-SERRI, Ahmad *et al.* Association of FTO rs9939609 with Obesity in the Kuwaiti Population: A Public Health Concern. **Medical Principles and Practice**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 145–151, 2018.

ANGRISANI, L *et al.* Reply to letter to the editor: bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. **Obesity Surgery**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 251–252, 2018.

ARAÚJO, Gabriella Bisi *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Pará Research Medical Journal**, [s. l.], v. 1, n. 4, 2018.

AVELINO DA SILVA, Janilson *et al.* Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento AVALIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS EM OBESOS EM PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JOÃO PESSOA-PB. [s. l.], p. 506–522, 2017.

BALASAR, Özgür *et al.* The effect of rs9939609 FTO gene polymorphism on weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy. **Surgical Endoscopy**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 121–125, 2016.

BAUER, Elisabete *et al.* Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento A COMPLEXIDADE DA OBESIDADE ANTES E APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA MÉTODO SLEEVE. [s. l.], p. 653–660, 2017.

BERNHARDSEN, Guro Pauck *et al.* Early life risk factors for childhood obesity—Does physical activity modify the associations? The MoBa cohort study. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, [s. l.], v. 29, n. 10, p. 1636–1646, 2019.

BINH, Tran Quang *et al.* Association of the common FTO-rs9939609 polymorphism with type 2 diabetes, independent of obesity-related traits in a Vietnamese population. **Gene**, v. 513, n. 1, p. 31–35, 2013.

BINH, Tran Quang *et al.* FTO-rs9939609 Polymorphism is a Predictor of Future Type 2 Diabetes: A Population-Based Prospective Study. **Biochemical Genetics**, p. 1–13, 2021.

BLÜHER, Matthias. **Obesity: global epidemiology and pathogenesis**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2019.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares *et al.* Obesidade e risco de Covid-19: grave. [s. l.], 2020.

BRUNNER, Eric J. *et al.* Inflammation, insulin resistance, and diabetes—Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. **PLoS medicine**, v. 5, n. 8, p. e155, 2008.

CARVALHO, Lilian Almeida *et al.* Qualidade de vida de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte/MG. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 195–205, 2013.

CASTANHA, Christiane Ramos *et al.* Evaluation of quality of life, weight loss and comorbidities of patients undergoing bariatric surgery. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, [s. l.], v. 45, n. 3, 2018.

CECIL, Joanne E *et al.* An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 359, n. 24, p. 2558–2566, 2008.

COLEMAN, Karen J.; BROOKEY, John. Gender and racial/ethnic background predict weight loss after Roux-en-Y gastric bypass independent of health and lifestyle behaviors. **Obesity surgery**, v. 24, n. 10, p. 1729–1736, 2014.

COTTER, David *et al.* Ketogenesis prevents diet-induced fatty liver injury and hyperglycemia through coenzyme A recycling (LB769). **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 28, p. LB769, 2014.

CHUNG, Christine H; BAGHERI, Ashley; D'SOUZA, Gypsyamber. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. **Oral oncology**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 364–369, 2014.

CUNHA, Rebeka Correia de Souza *et al.* A influência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO na predisposição à obesidade e na responsividade a diferentes intervenções nutricionais / The influence of the rs9939609 polymorphism of the FTO gene on the predisposition to obesity and responsiveness to different nutritional interventions. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 41743–41762, 2021.

DA FONSECA, Ana Carolina Proença *et al.* The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, [s. l.], v. 12, p. 667–684, 2019.

DÂMASO, Ana; TOCK, Lian. **Obesidade: perguntas e respostas**. [S. l.]: Guanabara Koogan, 2005.

DA SILVA, Carmela Farias *et al.* Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. **BMC Medical Genetics**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–8, 2013.

DE LORENZO, Antonino *et al.* **New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication**. [S. l.]: Baishideng Publishing Group Co, 2016.

DE LUIS, Daniel Antonio *et al.* Effects of RS9939609 Gene Variant in FTO Gene on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors After Biliopancreatic Diversion Surgery. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 1194–1198, 2012.

DE MATTOS ZEVE, Jorge Luiz; NOVAIS, Poliana Oliveira; DE OLIVEIRA JÚNIOR, Nilvan. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. **Ciência & Saúde**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 132–140, 2012.

DINA, C. Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, Carlsson LM, Kiess W, Vatin V, Lecoœur C, Delplanque J, Vaillant E, Pattou F, Ruiz J, Weill J, Levy-Marchal C, Horber F, Potoczna N, Hercberg S, Le Stunff C, Bougneres P, Kovacs P, Marre M, Balkau B, Cauchi S, Chevre JC, Froguel P. **Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity**. **Nat Genet**, [s. l.], v. 39, p. 724–726, 2007.

DIXON, John B; BHATHAL, Prithi S; O'BRIEN, Paul E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 121, n. 1, p. 91–100, 2001.

EHRlich, Adam C; FRIEDENBERG, Frank K. Genetic Associations of Obesity: The Fat-Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene. **Clinical and Translational Gastroenterology**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e140, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2016.1>.

EMOND, Jennifer A *et al.* FTO genotype and weight status among preadolescents: Assessing the mediating effects of obesogenic appetitive traits. **Appetite**, [s. l.], v. 117, p. 321–329, 2017.

FANG, Hongyun *et al.* **Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children.** [S. l.: s. n.], 2010. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/136>.

FAROOQI, Sadaf I. Genetic, molecular and physiological mechanisms involved in human obesity: Society for endocrinology medal lecture 2012. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], v. 82, n. 1, p. 23–28, 2015.

FAROOQI, I S; O'RAHILLY, S. Genetic factors in human obesity. **Obesity reviews**, [s. l.], v. 8, p. 37, 2007.

FELBERBAUER, Franz X *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy as an isolated bariatric procedure: intermediate-term results from a large series in three Austrian centers. **Obesity surgery**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 814–818, 2008.

FERREIRA, Arthur Pate de Souza; SZWARCOWALD, Célia Landmann; DAMACENA, Giseli Nogueira. Prevalence of obesity and associated factors in the Brazilian population: a study of data from the 2013 National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 22, 2019.

FRAYLING, Timothy M. *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, [s. l.], v. 316, n. 5826, p. 889–894, 2007.

FREDRIKSSON R, Hagglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Agnieszka M, *et al.* The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. **Endocrinology** 2008;149(5):2062-2071.

GHOLAM, Pierre M; KOTLER, Donald P; FLANCAUM, Louis J. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. **Obesity Surgery**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 49–51, 2002.

GOUTZELAS, Yiannis *et al.* Association analysis of FTO gene polymorphisms with obesity in Greek adults. **Gene**, [s. l.], v. 613, p. 10–13, 2017.
GRISARD, Felipe. Fatores associados à perda ponderal no pós-operatório de cirurgia bariátrica pela técnica do bypass gástrico no 1º e 4º mês. **Medicina-Pedra Branca**, [s. l.], 2019.

GUILHERME, O LF *et al.* **THE A-ALLELE OF THE FTO GENE RS9939609 POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH DECREASED PROPORTION OF SLOW OXIDATIVE MUSCLE FIBERS AND OVER-REPRESENTED IN HEAVIER ATHLETES.** [S. l.: s. n.], 2019. Disponível em: www.nsca.com.

GULATI, Pawan; YEO, Giles S H. The biology of FTO: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor. **Diabetologia**, [s. l.], v. 56, n. 10, p. 2113–2121, 2013.

HAUPT, Axel *et al.* Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. **Obesity**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 1969–1972, 2008.

HEALTH AT A GLANCE: ASIA/PACIFIC 2020. [S. l.]: OECD, 2020. (Health at a Glance: Asia/Pacific). *E-book*. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-asia-pacific-2020_26b007cd-en.

HESS, Douglas S; HESS, Douglas W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. **Obesity surgery**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 267–282, 1998.

IBGE. **Censo Demográfico da População Brasileira.** [S. l.], 2020.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Atenção primária à saúde e informações antropométricas.** [S. l.: s. n.], 2020.

JAKICIC, John M; DAVIS, Kelliann K. Obesity and physical activity. **Psychiatric Clinics**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 829–840, 2011.

KAILA, Brinderjit; RAMAN, Maitreyi. **Obesity: A review of pathogenesis and management strategies** *Can J Gastroenterol*. [S. l.: s. n.], 2008.

KARRA, Efthimia *et al.* A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 123, n. 8, p. 3539–3551, 2013.

KARTHIK, L *et al.* Protease inhibitors from marine actinobacteria as a potential source for antimalarial compound. **PloS one**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e90972, 2014.

KAUR, Y. *et al.* **A systematic review of genetic syndromes with obesity.** [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2017.

KILPELÄINEN, Tuomas O *et al.* Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. **PLoS medicine**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. e1001116, 2011.

KOPS, Natália Luiza *et al.* FABP2, LEPR223, LEP656, and FTO Polymorphisms: Effect on Weight Loss 2 Years After Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, [s. l.], v. 28, n. 9, p. 2705–2711, 2018.

KRONENBERG, Florian; PAULWEBER, Bernhard; LAMINA, Claudia.
Genomweite Assoziationsstudien zu Adipositas und was wir daraus lernen.
Wiener Medizinische Wochenschrift, [s. l.], v. 166, n. 3–4, p. 88–94, 2016.

KÜHN, Anne B *et al.* FTO gene variant modulates the neural correlates of visual food perception. **Neuroimage**, [s. l.], v. 128, p. 21–31, 2016.

LAN, Ning *et al.* **FTO – A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2020.

LEYBA, Jose Luis; LLOPIS, Salvador Navarrete; AULESTIA, Salvador Navarrete. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. A prospective study with 5 years of follow-up. **Obesity surgery**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 2094–2098, 2014.

LIMA, Laydiane Pereira de; SAMPAIO, Helena Alves de Carvalho.
Caracterização socioeconômica, antropométrica e alimentar de obesos graves.
Ciência & Saúde Coletiva, [s. l.], v. 12, p. 1011–1020, 2007.

LIMA, William Alves; GLANER, Maria Fátima; TAYLOR, Aline Pic. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum** 2010, 12(2):164-172

LIOU, Tsan Hon *et al.* ESR1, FTO, and UCP2 genes interact with bariatric surgery affecting weight loss and glycemic control in severely obese patients. **Obesity Surgery**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 1758–1765, 2011.

LIVHITS M, Mercado C, Yermilov I, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. **Obes Surg**. 2012;22(1):70–89.

LOCKE, Adam E *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, [s. l.], v. 518, n. 7538, p. 197–206, 2015.

LOOS, Ruth J.F.; YEO, Giles S.H. The bigger picture of FTO - The first GWAS-identified obesity gene. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 51–61, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.227>.

LOURENÇO, Barbara H *et al.* FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. **Diabetes**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 808–814, 2014.

LU, Yingchang; LOOS, Ruth J.F. Obesity genomics: Assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations. **Genome Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 1–14, 2013.

MALTA, Deborah Carvalho *et al.* Tendência temporal dos indicadores de excesso de peso em adultos nas capitais brasileiras, 2006-2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 21, p. 1061–1069, 2016.

MATSUDO, Victor Keihan Rodrigues; MATSUDO, Sandra Marcela Mahecha.
Atividade física no tratamento da obesidade. **Einstein (São Paulo)**, [s. l.], p. S29–S43, 2006.

Matsuo T, Nakata Y, Hotta K, Tanaka K. The FTO genotype as a useful predictor of body weight maintenance: initial data from a 5-year follow-up study. *Metabolism*. 2014 Jul;63(7):912-7.

MEHRDAD, Mahsa *et al.* The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. **Journal of physiological anthropology**, [s. l.], v. 39, p. 1–7, 2020.

MERRA, G *et al.* FTO rs9939609 influence on adipose tissue localization in the Italian population. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 3223–3235, 2020.

MIZUNO, Tooru M. **Fat mass and obesity associated (FTO) gene and hepatic glucose and lipid metabolism**. [S. l.]: MDPI AG, 2018.

MORAES, José Fernando Vila Nova de *et al.* FTO gene variant and association with overweight in Brazilian male students. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, [s. l.], v. 18, p. 259–267, 2016.

MOSHIRI, Mariam *et al.* **Evolution of bariatric surgery: A historical perspective**. [S. l.: s. n.], 2013.

MOUSTAFA, Julia S El-Sayed; FROGUEL, Philippe. Correction: From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 4, 2014.

MÜLLER, Timo D *et al.* 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. **BMC medical genetics**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1–6, 2008.

MYERS, Martin G.; COWLEY, Michael A.; MÜNZBERG, Heike. **Mechanisms of leptin action and leptin resistance**. [S. l.: s. n.], 2008.

NETO, GERALDO ANTONIO CASALE; LARINI, KELEN CRISTINA PACCOLA. Obesidade e Atividade Física. **SIMPÓSIO DE ENSINO DE GRADUAÇÃO**, [s. l.], v. 6, 2008.

NOVAIS, Patrícia Fátima Souza *et al.* Gene polymorphisms as a predictor of body weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery among obese women. **Obesity research & clinical practice**, v. 10, n. 6, p. 724-727, 2016.

OHASHI J, Nakka I, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, *et al.* **FTO polymorphisms in oceanic populations**. *J Hum Genet* 2007;52(12):1031-1035.

PEREIRA, Patrícia de Araújo *et al.* Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **Jornal de pediatria**, [s. l.], v. 92, p. 521–527, 2016.

PETERLI, Ralph *et al.* Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. **Jama**, [s. l.], v. 319, n. 3, p. 255–265, 2018.

PETERS, Thomas; AUSMEIER, Katrin; RÜTHER, Ulrich. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. **Mammalian genome**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 983–986, 1999.

PHAM, Tung *et al.* **Cancers in Vietnam—Burden and Control Efforts: A Narrative Scoping Review**. [S. l.]: SAGE Publications Ltd, 2019.

POZZA, Carlotta; ISIDORI, Andrea M. What's Behind the Obesity Epidemic. *In*: IMAGING IN BARIATRIC SURGERY. [S. l.]: Springer International Publishing, 2018. p. 1–8.

RAMOS, Adauto v. *et al.* The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. **BMC Medical Genetics**, [s. l.], v. 13, p. 1–9, 2012.

RECTOR, R Scott *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. **World journal of gastroenterology: WJG**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 185, 2008.

REPETTO, Giuseppe; RIZZOLLI, Jacqueline; BONATTO, Cassiane. Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso: here, there, and everywhere. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 633–635, 2003.

REUTER, Cézane Priscila *et al.* Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. **Jornal de pediatria**, [s. l.], v. 92, p. 493–498, 2016a.

REUTER, Cézane Priscila *et al.* FTO polymorphism, cardiorespiratory fitness, and obesity in Brazilian youth. **American Journal of Human Biology**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 381–386, 2016b.

REUTER, Éboni Marília. Relação do estado nutricional com o polimorfismo rs9939609 (gene FTO) no intervalo de três anos de crianças e adolescentes. [s. l.], 2019.

RIVAS, Ana Maria Obregón *et al.* Association of the FTO fat mass and obesity-associated gene rs9939609 polymorphism with rewarding value of food and eating behavior in Chilean children. **Nutrition**, [s. l.], v. 54, p. 105–110, 2018.

RIZZO, Maria Rosaria *et al.* Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. **Diabetes care**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 2169–2174, 2010.

- ROBINSON, Eric *et al.* Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. **Appetite**, [s. l.], v. 156, p. 104853, 2021.
- RODGERS, Anthony *et al.* Prevalence trends tell us what did not precipitate the US obesity epidemic. **The Lancet Public Health**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. e162–e163, 2018.
- RODRIGUES, Gisele K *et al.* A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery. **Nutrition**, [s. l.], v. 31, n. 11–12, p. 1344–1350, 2015.
- RODRIGUES, Liliane dos Santos *et al.* Association between the FTO gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 96, n. 5, p. 630–637, 2020.
- ROHDE, Kerstin *et al.* **Genetics and epigenetics in obesity**. [S. l.]: W.B. Saunders, 2019.
- ROLLS, E T. Rolls-Understanding the mechanisms of food intake and obesity-obesity reviews volume 8 pgs 67-72. **Obesity Reviews**, [s. l.], v. 8, p. 67–72, 2007.
- SALMINEN, Paulina *et al.* Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. **Jama**, [s. l.], v. 319, n. 3, p. 241–254, 2018.
- SARZYNSKI, M. A. *et al.* Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. **International Journal of Obesity**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 676–683, 2011.
- SATAPATI, Santhosh *et al.* Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver [S]. **Journal of lipid research**, [s. l.], v. 53, n. 6, p. 1080–1092, 2012.
- SCHELBERT, Kavitha Bhat. Comorbidities of obesity. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 271–285, 2009.
- SCOTT, Robert A *et al.* FTO genotype and adiposity in children: physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. **European Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 1339–1343, 2010.
- SCUTERI, Angelo *et al.* Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. **PLoS Genetics**, [s. l.], v. 3, n. 7, p. 1200–1210, 2007.
- SHARMA, Arya M; KUSHNER, Robert F. A proposed clinical staging system for obesity. **International journal of obesity**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 289–295, 2009.

SJÖSTRÖM L. Bariatric surgery and reduction of morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes*. 2008;32Suppl 7:S93-7.

SMEMO, Scott *et al*. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. **Nature**, [s. l.], v. 507, n. 7492, p. 371–375, 2014.

SONESTEDT, Emily *et al*. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 90, n. 5, p. 1418–1425, 2009.

SPELIOTES, Elizabeth K *et al*. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. **Nature genetics**, [s. l.], v. 42, n. 11, p. 937–948, 2010.

TANOFSKY-KRAFF, Marian *et al*. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 90, n. 6, p. 1483–1488, 2009.

TEKIN, Erdal; MCCLELLAN, Chandler; MINYARD, Karen Jean. Health and health behaviors during the great recession: A note on drinking, smoking, obesity, and physical activity. **Review of Economics of the Household**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 1017–1026, 2018.

THYFAULT, John P.; SCOTT RECTOR, R. Exercise combats hepatic steatosis: Potential mechanisms and clinical implications. **Diabetes**, [s. l.], v. 69, n. 4, p. 517–524, 2020.

TSCHÖP, Matthias *et al*. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. **Diabetes**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 707–709, 2001.

UFFELMANN, E., Huang, Q.Q., Munung, N.S. *et al*. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 1, 59 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

VAN DER HOEVEN, Frank *et al*. Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft). **Development**, [s. l.], v. 120, n. 9, p. 2601–2607, 1994.

VELÁZQUEZ-FERNÁNDEZ D, Mercado-Celis G, Flores-Morales J, Clavellina-Gaytán D, Vidrio R, Vidrio E, Mosti M, Sánchez-Aguilar H, Rodríguez D, León P, Herrera MF. Analysis of Gene Candidate SNP and Ancestral Origin Associated to Obesity and Postoperative Weight Loss in a Cohort of Obese Patients Undergoing RYGB. **Obes Surg**. 2017 Jun;27(6):1481-1492. doi: 10.1007/s11695-016-2501-9. PMID: 28035522.

WALLEY, Andrew J.; ASHER, Julian E.; FROGUEL, Philippe. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 431–442, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg2594>.

WANG, Dong *et al.* **Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis.** [S. l.]: Springer, 2020.

Wang CY, Liu KH, Tsai ML, Ho MY, Yeh JK, Hsieh IC, Wen MS, Yeh TS. FTO variants are associated with ANGPTL4 abundances and correlated with body weight reduction after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2020 May-Jun;14(3):257-263.

WEN, Wanqing *et al.* Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. **Nature genetics**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 307–311, 2012.

WILSON, Helen O; DATTA, Dev B N. Complications from micronutrient deficiency following bariatric surgery. **Annals of clinical biochemistry**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 705–709, 2014.

WOEHNING, A *et al.* The A-allele of the common FTO gene variant rs9939609 complicates weight maintenance in severe obese patients. **International journal of obesity**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 135–139, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight.** [S. l.], 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso at: 8 Nov. 2021.

ZHAO, Yan *et al.* Adiposity is not beneficial to bone mineral density in 0–5 year old Chinese children: The Jiangsu bone health study. **Obesity research & clinical practice**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 39–46, 2020.

ZHAO, Ning Ning *et al.* FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis. **World Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 382–389, 2019.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO DO PROJETO IDENTIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO GENE FTO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE SÃO LUÍS - MA

Nº do Prontuário:		
Nome do paciente:		
Idade:		
Gênero: () Masculino () Feminino () Outros: _____		
Cor: () branca () parda () preta () outra: _____		
Data da coleta :	Naturalidade:	
Data de Nascimento:	Telefone/Celular:	
E-mail:		
Endereço:		
Escolaridade: () analfabeto () ensino fundamental () ensino médio () ensino superior () Completo () Incompleto		Situação conjugal: () solteiro () casado/ união estável () divorciado
Altura: _____	Peso Pré-operatório: 1 semana: 1 mês: 3 meses: 6 meses:	Circunferência abdominal Pré-operatório: 1 semana: 1 mês: 3 meses: 6 meses:
Comorbidades: () Diabetes () Hipertensão () Dislipidemia () Apneia obstrutiva do sono () Esteatose hepática. Grau: _____		
Tipo de Cirurgia: () bypass () Sleeve		
Medicamentos em uso:		
Entrevistador:		

Observações do entrevistador:

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: IDENTIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO GENE FTO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL PRIVADO DE SÃO LUÍS - MA

Prezado (a) Senhor (a),

Você está sendo convidado a participar do estudo que pretende analisar através de exames de laboratório, a presença de um tipo de mutação genética relacionada a obesidade.

Para a realização dos exames, não será realizado nenhum procedimento a mais no senhor (a). Será solicitada somente a coleta com swab em sua mucosa oral (indolor). Após os exames, as amostras serão desprezadas de forma adequada.

Seu registro no hospital (prontuário) será consultado pela equipe de pesquisadores envolvidos nesse estudo. Seu nome e dados pessoais (endereço, telefone) não serão revelados.

Os benefícios da sua participação serão representados pela obtenção de dados importantes para a identificação do polimorfismo rs993609 do gene FTO em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica em São Luís - MA. Desta forma os pesquisadores e médicos poderão melhorar o conhecimento sobre a doença e estudar a possibilidade de novas formas de tratamento. Os benefícios, portanto, não são direcionados a você.

Os riscos potenciais de participação nesta pesquisa são mínimos e representados por algum constrangimento ou intimidação que o (a) senhor (a) possa sentir com o pesquisador que vai lhe explicar a pesquisa. A entrevista será realizada por profissional treinado, portanto, não tema. Além disso, o (a) senhor (a) está livre para se recusar a participar da pesquisa.

Sua autorização deverá ser voluntária. Você não receberá nenhum valor em dinheiro e também não terá despesas referentes à participação. Você poderá entrar em contato com a nossa equipe a qualquer momento para tirar dúvidas.

Caso aceite participar, assine ao final deste documento que está em duas vias assinada pelo pesquisador responsável. Uma das vias é sua!

Sua colaboração será muito importante para nós. Mas, se quiser desistir a qualquer momento, isto não causará nenhum prejuízo. Você terá a garantia de sigilo, direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem prejuízo da continuidade na forma de tratamento, assistência, cuidado ou acompanhamento.

A pesquisa será encerrada após a publicação dos resultados em meios de divulgação da área científica.

Eu _____ aceito participar da pesquisa Identificação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em um hospital privado de São Luís - MA. Entendi os riscos e benefícios da pesquisa que eu posso a qualquer momento desistir da minha participação, sem qualquer prejuízo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas. Recebi uma cópia deste termo de consentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Participante da Pesquisa:

Data do aceite ____ / ____ / ____

São Luís, de de 20

Pesquisador responsável:

Iagho José Lima Diniz

Telefone de contato (98) 98191-0774

Pesquisador:

Dra. Flávia Castello Branco Vidal

Telefone de contato (98) 98225-9660

Impressão do dedo polegar
Caso não saiba assinar

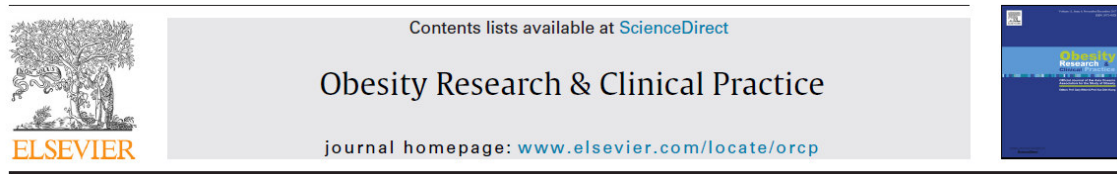
Comitê de Ética em Pesquisa – Hospital Universitário – UFMA

Rua Barão de Itapary, 227, 4º andar, Centro. Telefone: 2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

Responsável: Dr. Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa

APÊNDICE C – ARTIGO PRODUZIDO



IDENTIFICATION OF FTO GENE rs9939609 POLYMORPHISM IN PATIENTS SUBMITTED TO BARIATRIC SURGERY IN A PRIVATE HOSPITAL IN SÃO LUÍS – MA

DINIZ, Iagho José Lima ^{1,2}; MONTEIRO, Sally Cristina Moutinho^{1,2}; VIDAL, Flávia Castelo Branco^{1,2}

1 Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto

2 Federal University of Maranhao, São Luís – MA, Brazil.

Autora correspondente: Prof.^a Dr.^a Flávia Castelo Branco Vidal/ e-mail: flavia.vidal@ufma.br

RESUMO

Segundo a OMS, a obesidade é definida como “acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde”. Nos últimos anos, pesquisas extensas mostraram a contribuição da genética para o desenvolvimento do quadro de obesidade, e até o momento, a associação mais forte em todo o genoma, relacionada à obesidade é o polimorfismo rs9939609 do gene FTO, tendo como genótipo de risco o alelo A, principalmente quando em homozigose. O estudo, do tipo observacional, analítico e de coorte prospectivo, incluiu 44 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em um hospital da rede particular de São Luís, Maranhão. Os dados antropométricos e sociodemográficos foram coletados diretamente dos prontuários. O material genético foi extraído de amostras de saliva coletadas dos pacientes e a análise molecular avaliada por sondas TaqMan em PCR quantitativo (qPCR). Os experimentos ocorreram no Banco de Tumores e DNA do Maranhão – BTMA/UFMA. A maioria dos participantes era do sexo feminino (68,2%), cor predominante parda (63,6%), com ensino superior completo (59,1%), casado/união estável (63,6%). Em relação aos dados clínicos, a maioria dos pacientes não era diabéticos (77,3%), sem hipertensão arterial (65,9%), sem dispneia (79,5%) e com esteatose hepática (75%). O método cirúrgico mais usado foi do tipo Sleeve (54,5%). A análise genética demonstrou que 10 participantes (22%) possuíam o polimorfismo rs993609 do gene FTO em homozigose (AA), 17 (39%) heterozigotos (AT) e 17 (39%) possuíam o genótipo selvagem (TT). Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes portadores do alelo polimórfico A (AA/AT) e àqueles com alelo selvagem (TT) em relação aos dados antropométricos. Porém, a presença de diabetes mellitus foi mais prevalente de forma significativa em pacientes portadores do polimorfismo rs9939609.

Palavras-chave: FTO; Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Emagrecimento; Polimorfismo.

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como “acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde” ¹. É considerada um importante fator de risco para diversas patologias como diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose e câncer ²⁻⁴.

Para ter um impacto real na obesidade, é preciso trabalhar para abordar as diversas e profundas causas da obesidade em toda a sociedade. Simplificar a doença a somente uma causa pode tornar o seu tratamento ainda mais difícil. Por isso, deve-se

aumentar a sensibilização e melhorar o acesso à informação apropriada ⁵.

Nos últimos anos, pesquisas extensas mostraram a contribuição da genética para o desenvolvimento do quadro de obesidade ^{3,4,6}. Também foi confirmado que um número crescente de variáveis genéticas está associado à obesidade e perda de peso ⁶. Por exemplo, vários genes expressos na região hipotalâmica estão envolvidos na regulação do apetite ^{7,8}. Sabe-se que a associação mais forte em todo o genoma, relacionada à obesidade é do gene FTO (*Fat Mass and Obesity Associated*), localizado no cromossomo 16q12.2 ^{4,9,10}.

O FTO foi um dos primeiros genes associados à obesidade identificado por meio de um estudo de associação em todo o genoma ¹¹ e continua sendo o locus com maior efeito no índice de massa corporal (IMC) e risco de obesidade ^{12,13} pois regula a homeostase do gasto calórico através de sua ação na via leptina-melanocortina no hipotálamo ^{3,14,15}.

O gene FTO apresenta diversos polimorfismos descritos, dentre eles, destaca-se o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs9939609 que é constantemente relacionado com a presença de obesidade, tendo como genótipo de risco o alelo A, principalmente quando em homozigose, ou seja, o alelo A possui um efeito aditivo no ganho de peso ^{12,16,17}. Indivíduos com genótipo AA para um rs9939609 possuem um risco de 1,7 vezes maior de obesidade em comparação com indivíduos TT ^{3,12}.

A cirurgia bariátrica demonstra ser o tratamento mais eficaz para a obesidade, resultando em melhora significativa de múltiplas comorbidades relacionadas ao peso e na redução do risco de morte prematura. No entanto, a perda de peso após a cirurgia bariátrica varia dependendo do tipo de procedimento, idade e condições comórbidas ¹⁸.

Alguns estudos investigaram o efeito do polimorfismo do gene rs9939609 FTO na perda de peso após a realização de cirurgia bariátrica em pacientes obesos ^{3,4,13,19,20}. Embora parte dos estudos científicos demonstrem que os resultados de pacientes obesos possam ser influenciados pelo genótipo, outra parte demonstra a ausência de qualquer efeito do polimorfismo da FTO na perda de peso em 2 anos de acompanhamento após cirurgia bariátrica.

Estudos relatam uma associação entre a etnia e a maior prevalência e associação do polimorfismo rs9939609 com o acúmulo de gordura. Caucasianos, homozigotos A, apresentaram maior susceptibilidade ao acúmulo excessivo de gordura corporal e de diabetes tipo II quando comparados a indivíduos não-caucasianos ²¹⁻²³.

Devido às divergências na literatura, e pelo fato de que há poucos estudos acerca

do tema na população brasileira, especialmente na população maranhense, o presente trabalho via avaliar a prevalência do alelo polimórfico A do gene FTO e sua relação com as medidas antropométrica e perda de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em um hospital particular de São Luís, Maranhão.

2. Material e Métodos

2.1. Tipo de estudo:

O estudo foi do tipo observacional, analítico e de coorte prospectivo.

2.2. Local do estudo e período de coleta:

O estudo foi desenvolvido no Banco de Tumores e DNA do Maranhão, órgão vinculado ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e no Hospital São Domingos, que pertence a rede privada de hospitais no Município de São Luís – MA. Tanto os dados, quanto as amostras foram coletadas no período de fevereiro de 2020 a março de 2021.

2.3. População do estudo:

A população do estudo foi composta por 44 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica conforme critérios estabelecidos pelas diretrizes brasileiras de obesidade (ABESO, 2016), da resolução 2.131/2015 e a resolução 2.172/2027, sendo todos os participantes operados e acompanhados pelo mesmo cirurgião e equipe multiprofissional no Hospital São Domingos, pertencente a rede privada de hospitais do município de São Luís – MA. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados conforme os guias da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade 2006). Os procedimentos cirúrgicos bariátricos realizados no estudo foram gastrectomia vertical laparoscópica (Sleeve) e cirurgia de By-pass gástrico em Y de Roux (By-pass).

2.4. Coleta de Dados

Os dados sociodemográficos (idade, sexo, cor autodeclarada, estado civil), clínicos (histórico atual de doença, medicamentos em utilização, comorbidades) e antropométricos pré-cirúrgicos, após 1 semana, 1 mês, 3 meses e 6 meses da cirurgia bariátrica (peso, altura e circunferência de cintura) foram coletados no hospital diretamente do prontuário dos pacientes por meio de um formulário.

2.5. Avaliação do Polimorfismo para o gene FTO

O DNA dos participantes foi obtido de amostras salivares coletadas em tubos Salivette® (Sarstedt, Sarstedt Inc., Nümbrecht, Alemanha) de acordo com as

recomendações do fabricante e posteriormente, foram encaminhadas ao laboratório de Biologia Molecular do Banco de Tumores e DNA do Maranhão, onde foram armazenadas a 4°C em freezer específico.

2.6. Extração do DNA

Para extração do DNA foi utilizado o kit DNA Extract All Reagents Kit da Life Technologies® conforme protocolo do fabricante. Resumidamente, todo o conteúdo do tubo de coleta foi aliquoteado e transferido para um tubo de 1,5/2,0 mL previamente identificado. A amostra foi centrifugada em velocidade máxima por 1 minuto e o sobrenadante retirado e descartado, deixando o pellet de células.

Ao pellet foi adicionado 100 uL da solução de lise que foi homogeneizada e incubada por 3 minutos em thermomixer a 95°C. Posteriormente, foi adicionado 100 uL da solução estabilizadora de DNA e homogeneizado. O armazenamento foi feito em freezer -20°C até posterior utilização.

2.7. Genotipagem

A amplificação do gene FTO e genotipagem do polimorfismo rs9939609 foram realizadas pela técnica de PCR em tempo real no equipamento StepOne (Life Technology, USA) utilizando-se sondas Taqman específicas para o polimorfismo rs9939609. O protocolo de análise das amostras foi realizado conforme Kim e colaboradores, (2014) no qual a reação foi composta por 10 µL de Taqman Genotyping Master Mix e 20 ng de DNA. A reação ocorreu com um ciclo de 2 minutos a 50°C, 10 minutos a 95°C segundos por 40 ciclos a 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto.

2.8. Análise Estatística

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos para as análises: o grupo AA/AT que é composto por participantes que possuem o alelo polimórfico A e o grupo TT que possuem o alelo T não polimórfico (ou selvagem). As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado e as variáveis numéricas foram submetidas ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a distribuição da amostra, dessa forma, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar a diferença entre os dois grupos. As análises foram realizadas no programa estatístico GraphPad Prism versão 9.3.1 adotando-se como significância estatística o p valor de 0,05.

2.9. Aspectos Éticos

Os participantes foram esclarecidos sobre o projeto de pesquisa e os que

concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) conforme resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA e aprovado sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAEE) de número 25776319.9.0000.5087.

3. Resultados

A população foi composta por 44 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. A média de idade foi de $36 \pm 9,9$ anos. A maioria (68,2%) era pertencente ao sexo feminino, com cor predominante parda (63,6%), ensino superior completo (59,1%), casado/união estável (63,6%), submetidos ao método cirúrgico Sleeve (54,5%). Em relação aos dados clínicos, a predominância era de pacientes não diabéticos (77,3%), sem hipertensão arterial (65,9%), sem dispneia (79,5%), mas com esteatose hepática (75%) (Tabela 1).

Em relação a genotipagem, 27 pacientes possuíam genótipo AA/AT e 17 o genótipo TT. Somente a variável diabetes mellitus demonstrou significância estatística quando comparada a diferença de proporção entre os grupos ($p < 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1. Dados sociodemográficos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

	Total (44) %	AA/AT (27) %	TT (17) %
Idade (anos)	36 (29-42,75)	36 (28-42)	39 (30-48)
Mediana (IC 95%)			
Sexo			
Masculino	14 (31,8)	9 (33,3)	5 (29,4)
Feminino	30 (68,2)	18 (66,7)	12 (70,6)
Cor			
Branca	13 (29,5)	9 (33,3)	4 (23,5)
Parda	28 (63,6)	16 (59,3)	12 (70,6)
Preta	3 (6,8)	2 (7,4)	1 (5,9)
Escolaridade			
Ensino Médio Completo	13 (29,5)	7 (25,9)	6 (35,3)
Ensino Superior Completo	26 (59,1)	15 (55,6)	11 (64,7)
Ensino Superior Incompleto	5 (11,4)	5 (18,5)	0 (0)
Situação Conjugal			
Solteiro	14 (31,8)	7 (25,9)	7 (41,2)
Casado/União Estável	28 (63,6)	20 (74,1)	8 (47,1)

Separado/Divorciado	2 (4,5)	0 (0)	2 (11,8)
Cirurgia			
By-pass gástrico em Y de Roux	20 (45,5)	10 (37)	10 (58,8)
Sleeve	24 (54,5)	17 (63)	7 (41,2)
Diabetes Mellitus*			
Sim	10 (22,7)	9 (33,3)	1 (5,9)
Não	34 (77,3)	18 (66,7)	16 (94,1)
Hipertensão Arterial			
Sim	15 (34,1)	9 (33,3)	6 (35,3)
Não	29 (65,9)	18 (66,7)	11 (64,7)
Dislipidemia			
Sim	18 (40,9)	11 (40,7)	7 (41,2)
Não	26 (59,1)	16 (59,3)	10 (58,8)
Dispneia			
Sim	9 (20,5)	4 (14,8)	5 (29,4)
Não	35 (79,5)	23 (85,2)	12 (70,6)
Esteatose Hepática			
Sim	33 (75)	19 (70,4)	14 (82,4)
Não	11 (25)	8 (29,6)	3 (17,6)

Dados apresentados em formato de proporção (avaliados pelo teste do qui-quadrado) e em formato de mediana (IC95%) (avaliados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney). * $p < 0,05$.

Quando se avaliou os dados antropométricos pré-cirúrgicos, verificou-se que não demonstraram diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos AA/AT e TT. O grupo AA/AT evidenciou maior valor de mediana de peso (101 kg, IC95% 89-109 kg) *versus* 92 (IC95% 86-113,5 kg) no grupo TT, ($p > 0,05$). A variável altura teve maior valor de mediana no grupo AA/AT (1,64 metros, IC95% 1,58-1,70) *versus* 1,58 (IC95% 1,55-1,69 metros), ($p > 0,05$). A circunferência da cintura demonstrou maior mediana no grupo AA/AT (104 cm; IC95% 101-121 cm) *versus* 102 cm (IC95% 101-113 cm), porém sem significância estatística ($p > 0,05$). (Tabela 2).

Tabela 2. Dados antropométricos pré-cirúrgicos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

	Total	AA/AT	TT
Peso (kg)	98,50 (87,25-112,75)	101 (89-109)	92 (86-113,5)
Mediana (IC 95%)			
Altura	1,62 (1,56-1,69)	1,64 (1,58-1,70)	1,58 (1,55-1,69)
Mediana (IC 95%)			
Circunferência da Cintura (cm)	103,5 (102-118)	104 (101-121)	102 (101-113)
Mediana (IC 95%)			
IMC	36,43 (35,25-41,16)	36,28 (35,20-41,14)	37,11 (35,31-

Mediana (IC 95%)	41,9)
-------------------------	-------

Dados apresentados em formato de mediana (IC95%) e avaliados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. *p<0,05.

No que concerne a distribuição genotípica e alélica, 22% (10) eram homozigotos para o alelo polimórfico (AA), 39% (17) heterozigotos (AT) e 39% (17) homozigotos selvagens (TT). Ainda, 42% da população apresentou o Alelo polimórfico A. Assim, a população demonstrou estar em equilíbrio de Hardy-Weinberg, pelo teste do qui-quadrado (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Distribuição genotípica do gene FTO rs993609 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

Polimorfismo rs993609	Frequências
AA	10 (22%) ^a
AT	17 (39%) ^a
TT	17 (39%) ^a

^a O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi analisado pelo teste do qui-quadrado, demonstrando um p valor de 0,46.

Tabela 4. Distribuição alélica do gene FTO rs993609 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís, Maranhão, 2021.

Polimorfismo rs993609	Frequências
Alelo A	37 (42%)
Alelo T	34 (58%)

Quanto à comparação da redução do IMC após a cirurgia entre os grupos AA/AT e TT, percebeu-se que não houve diferença estatística pelo teste de Mann-Whitney, ou seja, ambos os grupos diminuíram o índice de massa corporal de forma semelhante em todos os meses avaliados (Figura 1).

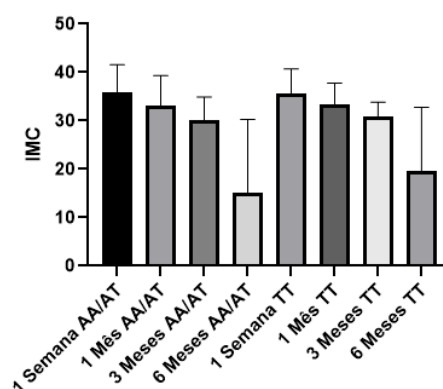


Figura 1. Comparação entre AA/AT e TT quanto à diminuição do IMC.

Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar o IMC após a cirurgia,

comparando a redução deste índice conforme a modalidade cirúrgica. Quanto às comparações foi possível verificar que não houve diferença significativa entre a redução do IMC em pacientes na 1ª. semana de pós-cirúrgico By-pass gástrico em Y de Roux quando comparado à 1ª. semana do método Sleeve ($p>0,05$).

Na avaliação de 1º. mês de By-pass gástrico em Y de Roux comparado ao 1º. Mês de Sleeve houve significância estatística ($p=0,04$), onde os pacientes com o método Sleeve demonstram menor mediana de IMC ($31,18 \text{ Kg/m}^2$) em comparação ao método By-pass gástrico em Y de Roux ($34,56 \text{ Kg/m}^2$). Em relação ao 3º mês de cirurgia, não houve diferença entre ambos os métodos cirúrgicos ($p>0,05$). Por fim, o 6º mês após a cirurgia também não apresentou valor significativo de IMC quando comparada as duas modalidades cirúrgicas ($p>0,05$), como é possível observar na Figura 2.

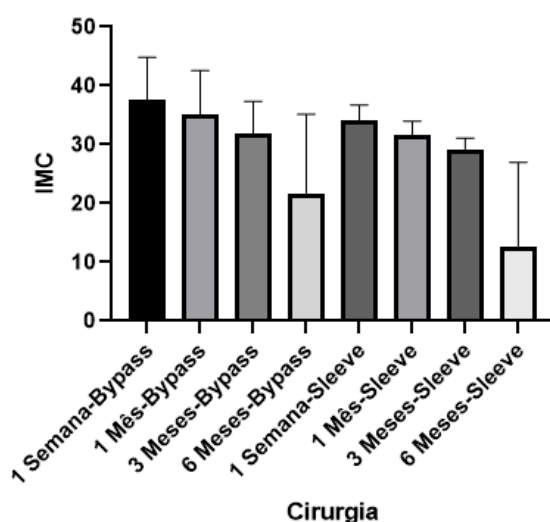


Figura 2. Comparação do índice de massa corpórea entre ambas as modalidades cirúrgicas.

Na análise do Índice de Massa Corporal (IMC), não houve associação entre o polimorfismo FTO e essa variável ($p>0,05$). Dados apresentados na Tabela 05.

Tabela 5. Distribuição do Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com o polimorfismo do gene FTO.

	Total	TT	AA + AT	p valor
IMC ≤ 39	32 (72,72)	20 (74,1)	12 (70,6)	
IMC ≥ 40	12 (27,28)	7 (25,9)	5 (29,4)	0,8

Dados apresentados em formato de proporção e analisados através do teste do qui-quadrado.

Quanto a presença de comorbidades, 65,91% dos participantes possuíam ≤ 2 comorbidades, contudo, não houve significância estatística quando as mesmas foram

analisadas entre os grupos ($p>0,05$). Dados apresentados na tabela 06.

Tabela 6. Distribuição de comorbidades de acordo com polimorfismo do gene FTO.

	Total	TT	AA + AT	<i>p valor</i>
≤2 comorbidades	29 (65,91)	19 (70,4)	10 (58,8)	
≥2 comorbidades	15 (34,09)	8 (29,6)	7 (41,2)	0,5

Dados apresentados em formato de proporção e analisados através do teste do qui-quadrado.

4. Discussão

Desde que o projeto do genoma humano foi concluído, estudos de associação genômica ampla (GWAS), do inglês Genome-Wide Association Studies, tiveram um enorme impacto no campo da genética humana^{13,24}. Esta técnica levou ao descobrimento de inúmeras variáveis genéticas associadas ao desenvolvimento da obesidade e sucesso na perda de peso⁶. O FTO foi o primeiro gene de suscetibilidade à obesidade identificado nos estudos GWAS e continua um dos principais com o maior efeito no índice de massa corporal (IMC) e risco de obesidade¹¹.

O presente estudo, buscou a possível influência do polimorfismo FTO no sucesso e manutenção da perda de peso após cirurgia bariátrica, trazendo dados para o debate de possíveis estratégias terapêuticas e indicação de cuidados em saúde. Assim, os participantes foram prevalentemente do sexo feminino (68,2%), com média de idade de 36 anos, corroborando com diversos outros que observaram maior prevalência de mulheres submetidas à cirurgia bariátrica^{13,25-27} e variação de idade entre 35 a 43 anos^{3,13,28,29}.

Essas informações podem estar associadas à ideia de que as mulheres têm um maior cuidado com a saúde, mas também suscitam discussões sobre o impacto hormonal e hábitos de vida no que tange ao ganho de peso em mulheres, uma vez que, a formação de tecido adiposo tem relação com fatores intrínsecos e extrínsecos, como o ambiente obesogêncio em que se vive. Sabe-se também que ao contrário das mulheres, os homens tendem a buscar esse recurso geralmente quando ocorre o comprometimento de suas atividades cotidianas.

Também, a cor autodeclarada predominante dos participantes foi parda, reforçando os dados demográficos disponíveis no último censo do IBGE, no qual a região Nordeste possui 69,22% de população autodeclarada parda e ou negra, seguidas de 29,2% de pessoas autodeclaradas brancas³⁰.

Além disso, estudos demonstram que a frequência do alelo A varia conforme a etnia, caucasianos ou não-caucasianos, ou ainda se os indivíduos são adultos,

adolescentes ou crianças²⁷. No presente estudo, observa-se uma distribuição alélica do polimorfismo rs9939609 de 42%, semelhante ao observado em uma população do sudeste brasileiro (46%)³¹. Kops e colaboradores (2018), avaliando uma população obesa do Sul do Brasil, encontraram uma frequência de 57% para o alelo polimórfico, um pouco maior do que nosso estudo.

Observou-se que 22% participantes possuíam a distribuição genotípica do polimorfismo rs993609 do gene FTO em homozigose (AA). Dados semelhantes foram observados no estudo de kops e colaboradores (2018) e Guilherme e colaboradores (2019), onde o genótipo homozigoto (AA) foi menos prevalente quando comparado com o heterozigoto (AT) e o selvagem (TT) em pacientes que realizaram cirurgia bariátrica.

Dois outros estudos brasileiros, realizados em Minas Gerais, observaram em pacientes adultos e adolescentes obesos, uma frequência de 21,9% e 22,5%, respectivamente, de polimórficos homozigotos, muito semelhante ao aqui reportado^{31,32}. Kops e colaboradores (2018), avaliando uma população obesa do Sul do Brasil, encontraram uma frequência maior, 35,1% de indivíduos AA. Rodrigues e colaboradores (2020), ao analisarem a associação do polimorfismo rs9939609 em uma população de adolescentes do estado do Maranhão, identificaram que a frequência de homozigotos AA foi de 14,55%, incidência menor que a encontrada no presente estudo. Entretanto, isso pode estar relacionado à faixa etária da população estudada e ao tamanho da amostra.

Em relação à redução dos valores do IMC após a cirurgia entre os grupos homozigoto polimórfico (AA) /heterozigoto polimórfico (AT) e selvagem (TT), não houve diferença estatística, ou seja, ambos os grupos diminuíram o índice de massa corporal de forma semelhante. Outros estudos também observaram esta falta de associação^{33–36}.

Por outro lado, os grupos com pelo menos um alelo polimórfico (A) evidenciaram um maior valor relacionado ao peso (101 Kg) quando comparado ao grupo com o genótipo (TT) (92 Kg), dados semelhantes foram observados no trabalho de Al-Serri e colaboradores (2018), onde a prevalência do genótipo de alto risco (AA) foi maior no grupo com sobrepeso/obesidade em relação ao grupo IMC normal. Além disso, o alelo A foi associado ao aumento do IMC quando usado como variável contínua.

Entretanto, neste estudo os indivíduos que apresentaram o maior valor de IMC pertenciam ao grupo TT, o que pode estar relacionado com o fato dos indivíduos do

grupo AA/AT possuírem um valor mediano de altura acima do grupo selvagem (104 cm *versus* 102), o que influencia no valor obtido no cálculo do IMC.

Ressalta-se que os participantes do presente estudo foram selecionados em um hospital privado, onde espera-se condições socioeconômicas melhores e isso pode ser confirmado com o grau de escolaridade entre os participantes (59,1% com ensino superior completo). Araújo e colaboradores (2018) avaliaram uma população com 200 participantes de ambos os sexos, com quadro de obesidade, e que foram submetidos a cirurgia bariátrica em um hospital privado, a maior parte dos participantes do estudo possuía ensino superior completo. Estudos realizados em hospitais públicos que atendem o sistema único de saúde, observaram que a maioria dos participantes possuíam escolaridade inferior ao ensino médio ³⁷⁻³⁹.

Possivelmente, na população com menor escolaridade, o aumento do IMC pode ser consequente de um menor cuidado com a ingestão de alimentos calóricos, de uma menor condição financeira, falta de tempo para realização de atividades físicas, bem como a dificuldade para entender os parâmetros nutricionais dos alimentos e dos seus próprios dados antropométricos, causando, em longo prazo, o aumento de peso e obesidade. Também, há de se ressaltar que o acesso a alimentos ultraprocessados, nas últimas décadas, se tornou economicamente mais viável.

O método de cirurgia Sleeve foi mais prevalente. Atualmente os dois tipos de cirurgias bariátricas mais realizadas no mundo são o By-pass gástrico em Y de Roux e a gastrectomia vertical (Sleeve) ⁴⁰. O Sleeve é uma técnica relativamente nova, foi iniciada em 2001 nos EUA e liberada no Brasil em 2010 pelo CFM ^{41,42}. Diversos estudos ⁴³⁻⁴⁵ apontam equivalência entre as duas técnicas cirúrgicas no que diz respeito a diminuição do valor de média do IMC, dado semelhante pode ser observado no presente trabalho, onde não houve diferença estatística quando comparado a diminuição do IMC entre os dois grupos (Sleeve *versus* By-pass gástrico em Y de Roux). Alexandrou e colaboradores (2017), observaram que pacientes submetidos às técnicas de Sleeve e By-pass obtiveram uma perda de peso e consequente diminuição do IMC semelhante nos primeiros 12 meses. No entanto a diminuição do IMC após By-pass gástrico em Y de Roux foi significativamente maior que a Sleeve nos quatro anos subsequentes. Dessa forma, o estudo aponta que os perfis de segurança das operações são semelhantes, mas que o By-pass pode ser uma técnica superior, uma vez que, os pacientes alcançaram uma perda de peso consideravelmente maior em longo prazo, quando comparados ao Sleeve.

Também, comparando o presente trabalho com os acima citados, outra diferença pode ser devido ao tempo de acompanhamento dos pacientes pós-cirurgia. Rodrigues e colaboradores (2015), em seu estudo longitudinal de 146 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica By-pass gástrico em Y de Roux, realizaram análises genotípicas do SNP rs9939609 e avaliaram seu papel no ganho de peso pós-operatório. Inicialmente, ao final de 24 meses, não houve diferença no ganho de peso entre os grupos com e sem alelos de alto risco. Entretanto, os grupos começaram a divergir, nos participantes com pelo menos um alelo de risco, no que diz respeito ao aumento o peso corporal e o IMC aos 36, 48 e 60 meses após a cirurgia, em comparação com as pessoas que possuíam o alelo TT. O presente estudo avaliou somente após 6 meses assim como Balasar e colaboradores (2016) e não foi observada diferenças no IMC e na porcentagem de perda de peso entre os grupos contendo o alelo polimórfico e o grupo do tipo selvagem.

Essa ocorrência pode estar relacionada com o fato de que os indivíduos permanecerem em constante acompanhamento da equipe multidisciplinar nos primeiros anos após a cirurgia e pode-se dizer que com o passar do tempo alguns indivíduos acabam diminuindo os cuidados com a alimentação, o que possivelmente acarretaria um aumento de peso, principalmente em indivíduos com pelo menos um alelo polimórfico A, cuja tendência a aumentar o IMC é maior que nos indivíduos com alelo selvagem. Além disso, a compulsão alimentar relacionada a ansiedade, sedentarismo e bebidas alcoólicas podem estar relacionadas ao reganho de peso. Vale salientar que o ganho de 10% até 15% do peso perdido após dois anos de cirurgia é considerado normal ⁴⁶. Inclusive, outros estudos acompanhando pacientes por menos de 24 meses também observaram ausência de associação entre a perda de peso e o polimorfismo ^{13,34,47}.

Verificou-se ainda que poucos participantes apresentaram comorbidades associadas a obesidade (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus e dispneia). Entretanto, 75% apresentavam esteatose hepática. Esta patologia faz parte de um amplo espectro de patologias hepáticas conhecidas como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) que está se tornando o tipo mais comum de doença hepática crônica ⁴⁸⁻⁵⁰. Com relação a esse achado, resultados semelhantes foram evidenciados por ALDOHEYAN et al., (2017), onde em uma população submetida a cirurgia bariátrica, aproximadamente 67% apresentaram esteatose hepática.

Possivelmente, o excesso de peso em decorrência da obesidade ocasione um depósito anormal de gordura no tecido hepático, que resulta no quadro de esteatose hepática, que pode variar em diferentes graus de acordo com a quantidade de gordura

depositada. Portanto, pode ser que a busca pela cirurgia bariátrica esteja relacionada também com a melhora do quadro de esteatose e fibrose hepática, uma vez que essas patologias acarretam uma série de disfunções, como piora do quadro de dislipidemia, alteração de vários processos biotransformadores do organismo, além da diminuição ou possível perda da função hepática ⁵⁰⁻⁵⁴.

Apesar da alta incidência de esteatose hepática, quando se verificou a presença do polimorfismo rs993609 com esta variável e com as outras comorbidades apresentadas pelos pacientes, somente que a variável diabetes mellitus esteve presente de forma significativa em pacientes que possuíam o alelo polimórfico A ($p < 0,05$). Isso foi observado por Velázquez-Fernández e colaboradores (2017) que avaliaram 249 pacientes obesos mexicanos e constataram uma associação entre o polimorfismo rs993609 com a presença de diabetes mellitus. Frayling e colaboradores (2007), um dos primeiros trabalhos com o polimorfismo em FTO, também observaram a associação desse polimorfismo com diabetes mellitus em crianças e adultos obesos. Um estudo recente prospectivo de base populacional considerou o polimorfismo rs993609 como um preditor de diabetes mellitus em uma população do Vietnam ⁵⁵.

Sabe-se que o alelo polimórfico A tem um efeito aditivo na expressão do gene FTO no hipotálamo, o que ocasiona uma desmetilação maior do mRNA de grelina que vai influenciar nos níveis totais de grelina e consequentemente aumentar a ingestão de alimentos ^{10,56,57}. Isso pode levar ao acúmulo anormal de gordura em diferentes regiões do corpo, ocasionando um aumento do índice de massa corporal, fato este que pode estar associado ao processo de resistência a insulina que é um fator etiológico bem conhecido para o desenvolvimento de diabetes mellitus e síndrome metabólica, e que pode estar relacionado com os participantes da presente pesquisa, pois percebe-se que a maioria dos participantes com diabetes eram obesos.

A maior limitação do presente estudo é o número amostral e a restrição de se trabalhar apenas em uma unidade hospitalar e de cunho privado, o que não possibilita averiguar fatores econômicos e hábitos alimentares. Além do componente genético, outros fatores afetam o desenvolvimento da obesidade, como os hábitos alimentares, o gasto energético diário, o uso de medicamentos entre outros ³¹.

Ressalta-se que os resultados satisfatórios de uma cirurgia bariátrica dependem de múltiplos fatores que não só o genético, mas sim de uma associação com estilo de vida, reeducação alimentar, ambiental, sexo, idade, etnia, saúde mental e prática de exercícios físicos ⁵⁸⁻⁶⁰.

Uma abordagem clínica pré-cirúrgica considerando esses diversos fatores, dentre eles o perfil genômico, poderia auxiliar o médico a discernir quais indivíduos responderão melhor à cirurgia bariátrica contribuindo para a definição de uma expectativa mais realista em determinados pacientes obesos.

5. Conclusão

Com o presente estudo, foi possível observar que a população de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica era composta principalmente por indivíduos do sexo feminino, de cor parda, com ensino superior completo, não diabéticos, sem hipertensão arterial, sem dispneia e com esteatose hepática. Dentre os participantes, a minoria possuía o polimorfismo rs993609 do gene FTO em homozigose (AA), enquanto que mutado heterozigoto (AT) e o genótipo selvagem (TT) se apresentaram na mesma proporção. Em relação a redução do índice de massa corpórea pós cirurgia, ambos os grupos (Sleeve *versus* By-pass gástrico em Y de Roux) obtiveram diminuição forma semelhante, não havendo, a priori, influência do genótipo nesse quesito. O polimorfismo rs993609 esteve associado a presença de diabetes mellitus e não apresentou associação com a perda de peso em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica após 6 meses de acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. McGuire, S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015. (2016).
2. Farooqi, I. S. & O'rahilly, S. Genetic factors in human obesity. *Obesity reviews* **8**, 37 (2007).
3. Balasar, Ö. *et al.* The effect of rs9939609 FTO gene polymorphism on weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgical Endoscopy* **30**, 121–125 (2016).
4. Ehrlich, A. C. & Friedenberg, F. K. Genetic Associations of Obesity: The Fat-Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene. *Clinical and Translational Gastroenterology* **7**, e140 (2016).
5. World Obesity Day. FOLHA DE INFORMAÇÕES SOBRE OBESIDADE. https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/Factsheet_2022_-_Portuguese.pdf (2022).
6. Kronenberg, F., Paulweber, B. & Lamina, C. Genomweite Assoziationsstudien zu Adipositas und was wir daraus lernen. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **166**, 88–94 (2016).
7. Speliotes, E. K. *et al.* Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* **42**, 937–948 (2010).
8. Locke, A. E. *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* **518**, 197–206 (2015).
9. Dina, C. *et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* **39**, 724–726 (2007).
10. Frayling, T. M. *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (1979)* **316**, 889–894 (2007).
11. Scuteri, A. *et al.* Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are

- associated with obesity-related traits. *PLoS Genetics* **3**, 1200–1210 (2007).
12. Lu, Y. & Loos, R. J. F. Obesity genomics: Assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations. *Genome Medicine* **5**, 1–14 (2013).
 13. Kops, N. L., Vivan, M. A., Horvath, J. D. C., de Castro, M. L. D. & Friedman, R. FABP2, LEPR223, LEP656, and FTO Polymorphisms: Effect on Weight Loss 2 Years After Bariatric Surgery. *Obesity Surgery* **28**, 2705–2711 (2018).
 14. Rolls, E. T. Rolls-Understanding the mechanisms of food intake and obesity- obesity reviews volume 8 pgs 67-72. *Obesity Reviews* **8**, 67–72 (2007).
 15. Walley, A. J., Asher, J. E. & Froguel, P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature Reviews Genetics* **10**, 431–442 (2009).
 16. da Silva, C. F. *et al.* Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. *BMC Med Genet* **14**, 1–8 (2013).
 17. Reuter, É. M. Relação do estado nutricional com o polimorfismo rs9939609 (gene FTO) no intervalo de três anos de crianças e adolescentes. (2019).
 18. Albaugh, V. L., Flynn, C. R., Tamboli, R. A. & Abumrad, N. N. Recent advances in metabolic and bariatric surgery [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Res* **5**, (2016).
 19. Liou, T. H. *et al.* ESR1, FTO, and UCP2 genes interact with bariatric surgery affecting weight loss and glycemic control in severely obese patients. *Obesity Surgery* **21**, 1758–1765 (2011).
 20. de Luis, D. A. *et al.* Effects of RS9939609 Gene Variant in FTO Gene on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors After Biliopancreatic Diversion Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **16**, 1194–1198 (2012).
 21. Dina, C. Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, Carlsson LM, Kiess W, Vatin V, Lecoecur C, Delplanque J, Vaillant E, Pattou F, Ruiz J, Weill J, Levy-Marchal C, Horber F, Potoczna N, Herberg S, Le Stunff C, Bougneres P, Kovacs P, Marre M, Balkau B, Cauchi S, Chevre JC, Froguel P. *Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nat Genet* **39**, 724–726 (2007).
 22. Ohashi, J. *et al.* FTO polymorphisms in oceanic populations. *J Hum Genet* **52**, 1031–1035 (2007).
 23. Brunner, E. J. *et al.* Inflammation, insulin resistance, and diabetes—Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med* **5**, e155 (2008).
 24. Uffelmann, E. *et al.* Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers* **1**, 1–21 (2021).
 25. Bauer, E., João Giovanardi, H., Keller Alves, M. & Samantha Martins de Souza, J. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento A COMPLEXIDADE DA OBESIDADE ANTES E APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA MÉTODO SLEEVE. 653–660 (2017).
 26. Castanha, C. R. *et al.* Evaluation of quality of life, weight loss and comorbidities of patients undergoing bariatric surgery. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* **45**, (2018).
 27. Rodrigues, L. dos S., Santos, A. M. dos, Lima, M. I. S., Simões, V. M. F. & Pereira, S. R. Association between the FTO gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. *Jornal de Pediatria* **96**, 630–637 (2020).
 28. Araújo, G. B. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Pará Research Medical Journal* **1**, (2018).
 29. Wang, D., Wu, Z., Zhou, J. & Zhang, X. Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis. (2020).
 30. IBGE. Censo Demográfico da População Brasileira. (2020).
 31. Rodrigues, G. K. *et al.* A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery. *Nutrition* **31**, 1344–1350 (2015).
 32. Pereira, P. de A. *et al.* Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity☆. *J Pediatr (Rio J)* **92**, 521–527 (2016).
 33. Sarzynski, M. A. *et al.* Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *International Journal of Obesity* **35**, 676–683 (2011).
 34. Ramos, A. v. *et al.* The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and

- cardiovascular risk in Brazilian individuals. *BMC Medical Genetics* **13**, 1–9 (2012).
35. Chung, C. H., Bagheri, A. & D'Souza, G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol* **50**, 364–369 (2014).
36. Velázquez-Fernández, D. *et al.* Analysis of gene candidate SNP and ancestral origin associated to obesity and postoperative weight loss in a cohort of obese patients undergoing RYGB. *Obes Surg* **27**, 1481–1492 (2017).
37. Lima, L. P. de & Sampaio, H. A. de C. Caracterização socioeconômica, antropométrica e alimentar de obesos graves. *Ciência & Saúde Coletiva* **12**, 1011–1020 (2007).
38. Avelino da Silva, J., Alves Monteiro, F., Cristina Medeiros Nunes, R., Andréia Bezerra do Nascimento Costa, J. & Cristina de Lima Pinto Tavares, F. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento AVALIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS EM OBESOS EM PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JOÃO PESSOA-PB. 506–522 (2017).
39. Grisard, F. Fatores associados à perda ponderal no pós-operatório de cirurgia bariátrica pela técnica do bypass gástrico no 1º e 4º mês. *Medicina-Pedra Branca* (2019).
40. Angrisani, L., Santonicola, A., Vitiello, A. & Iovino, P. Reply to letter to the editor: bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. *Obesity Surgery* **28**, 251–252 (2018).
41. Hess, D. S. & Hess, D. W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* **8**, 267–282 (1998).
42. Felberbauer, F. X. *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy as an isolated bariatric procedure: intermediate-term results from a large series in three Austrian centers. *Obes Surg* **18**, 814–818 (2008).
43. Leyba, J. L., Llopis, S. N. & Aulestia, S. N. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. A prospective study with 5 years of follow-up. *Obes Surg* **24**, 2094–2098 (2014).
44. Peterli, R. *et al.* Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *Jama* **319**, 255–265 (2018).
45. Salminen, P. *et al.* Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *Jama* **319**, 241–254 (2018).
46. Sjöström, L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes* **32**, S93–S97 (2008).
47. Novais, P. F. S. *et al.* Gene polymorphisms as a predictor of body weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery among obese women. *Obes Res Clin Pract* **10**, 724–727 (2016).
48. Dixon, J. B., Bhathal, P. S. & O'Brien, P. E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* **121**, 91–100 (2001).
49. Gholam, P. M., Kotler, D. P. & Flancbaum, L. J. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity Surgery* **12**, 49–51 (2002).
50. Aldoheyan, T. *et al.* The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surgical Endoscopy* **31**, 1142–1147 (2017).
51. Rector, R. S., Thyfault, J. P., Wei, Y. & Ibdah, J. A. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World journal of gastroenterology: WJG* **14**, 185 (2008).
52. Satapati, S. *et al.* Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver [S]. *J Lipid Res* **53**, 1080–1092 (2012).
53. Cotter, D. *et al.* Ketogenesis prevents diet-induced fatty liver injury and hyperglycemia through coenzyme A recycling (LB769). *The FASEB Journal* **28**, LB769 (2014).
54. Thyfault, J. P. & Scott Rector, R. Exercise combats hepatic steatosis: Potential mechanisms and clinical implications. *Diabetes* **69**, 517–524 (2020).
55. Binh, T. Q. *et al.* FTO-rs9939609 Polymorphism is a Predictor of Future Type 2 Diabetes: A Population-Based Prospective Study. *Biochemical Genetics* 1–13 (2021).
56. Karra, E. *et al.* A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *Journal of Clinical Investigation* **123**, 3539–3551 (2013).

57. Zhao, N. N. *et al.* FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics* **15**, 382–389 (2019).
58. Coleman, K. J. & Brookey, J. Gender and racial/ethnic background predict weight loss after Roux-en-Y gastric bypass independent of health and lifestyle behaviors. *Obes Surg* **24**, 1729–1736 (2014).
59. Adams, S. T., Salhab, M., Hussain, Z. I., Miller, G. v & Leveson, S. H. Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: what are the preoperative predictors of weight loss? *Postgrad Med J* **89**, 411–416 (2013).
60. Livhits, M. *et al.* Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obes Surg* **22**, 70–89 (2012).

Agradecimentos

Agradecemos a todos que participaram direta e indiretamente deste trabalho; às instituições de fomento à pesquisa.

Declaração de conflito de interesse

Os autores certificam que não possuem nenhuma afiliação ou envolvimento em qualquer organização ou entidade com qualquer interesse financeiro (como honorários; participação em associação, emprego, consultorias, participação acionária ou outra participação e testemunho de especialista ou patente - acordos de licenciamento) ou interesse não financeiro (como relacionamentos pessoais ou profissionais, afiliações, conhecimento ou crenças) no assunto ou materiais discutidos neste manuscrito.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO GENE FAT MASS AND OBESITY ASSOCIATED (FTO) EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA EM SÃO LUÍS - MA

Pesquisador: Flávia Castello Branco Vidal Cabral

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 25776319.9.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.765.447

Apresentação do Projeto:

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo ganho de peso derivado de um desequilíbrio entre consumo e gasto de energia. Nos últimos anos, pesquisas extensas mostraram a contribuição da genética para o desenvolvimento do quadro de obesidade. Até o momento, a associação mais forte em todo o genoma, relacionada à obesidade é do gene FTO, que foi o primeiro gene suscetível à obesidade identificado por meio de um estudo de associação em todo o genoma e continua sendo o locus com maior efeito no índice de massa corporal (IMC) e risco de obesidade pois regula a homeostase do gasto calórico através de sua ação na via leptina-melanocortina no hipotálamo. Dentre os polimorfismos do gene FTO, destaca-se principalmente o polimorfismo de um nucleotídeo único (SNP) rs9939609 que é constantemente relacionado com a presença de obesidade, tendo como genótipo de risco o alelo A, principalmente quando homozigoto, ou seja, o alelo A possui um efeito aditivo. A cirurgia bariátrica demonstrou ser o tratamento mais eficaz para a obesidade grave, resultando em melhora significativa de múltiplas comorbidades relacionadas ao peso e na redução do risco de morte prematura de uma pessoa. Alguns estudos investigaram o efeito do polimorfismo do gene rs9939609 FTO na perda de peso após a realização de cirurgia bariátrica em pacientes obesos graves. o presente trabalho será o primeiro a buscar esse polimorfismo em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em São Luís –

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.765.447

MA e correlacionar tanto a perda de peso quanto ao ganho de peso em pacientes com pelo menos um alelo A, dessa forma, o perfil genético do paciente pode ser utilizado para prognosticar seu sucesso antes da cirurgia bariátrica. Este trabalho tem por objetivo avaliar a relação entre o polimorfismo rs9939609 do gene associado à obesidade FTO e o ganho de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. O estudo será do tipo observacional, descritivo e analítico. Os dados serão obtidos através dos prontuários e de entrevista com o paciente. O material para genotipagem será coletado através de swab bucal e a amplificação do gene FTO e genotipagem do polimorfismo rs9939609 serão determinados pela técnica de PCR em tempo real. Com esse estudo, pretende-se identificar o polimorfismo rs9939609 do gene FTO em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Dessa forma, encontrando uma relação entre o aumento do índice de massa corporal a longo prazo nos indivíduos que apresentaram o polimorfismo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a relação entre o polimorfismo rs9939609 do gene associado à obesidade FTO e o ganho de peso em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

Objetivo Secundário:

- Caracterizar socio demograficamente os pacientes;
- Avaliar a prevalência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO nos participantes;
- Determinar os parâmetros antropométricos dos participantes;
- Investigar a relação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO com o aumento do índice de massa corporal (IMC) em pacientes bariátricos.
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes através o questionário SF-36 (Short-Form Health Survey).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos na coleta de dados antropométricos são representados por um possível constrangimento com o profissional que estará efetuando as medidas, porém, a coleta será realizada em ambiente privativo e com o total sigilo. Os riscos relacionados a coleta de DNA são mínimos uma vez que o paciente só precisará cuspir em um tubo contendo o fixador. Este procedimento será supervisionado. O risco relacionado a aplicação do questionário é determinado por algum constrangimento que possa ocorrer por compartilhar informações pessoais ou confidenciais. Como forma de minimizar esses riscos, os pesquisadores assegurarão que as informações serão coletadas e garantidas que servirão apenas para fins desta pesquisa e que a identidade dos

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.765.447

envolvidos não será revelada.

Benefícios:

Os benefícios deste estudo para os participantes será o conhecimento do perfil genotípico do gene FTO, e se o estilo de vida que está levando é saudável ou não. Com estes resultados o participante tomará conhecimento do seu estado de saúde e poderá melhorá-lo ainda mais com mudanças de hábitos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa esta bem elaborada e com todos os elementos necessários ao seu pleno desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram entregues e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1470457.pdf	14/11/2019 12:30:33		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	14/11/2019 12:29:44	IAGHO JOSE LIMA DINIZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	14/11/2019 11:04:30	Flávia Castello Branco Vidal Cabral	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	14/11/2019 11:01:47	Flávia Castello Branco Vidal Cabral	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	14/11/2019 11:01:02	Flávia Castello Branco Vidal Cabral	Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 3.765.447

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 12 de Dezembro de 2019

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br